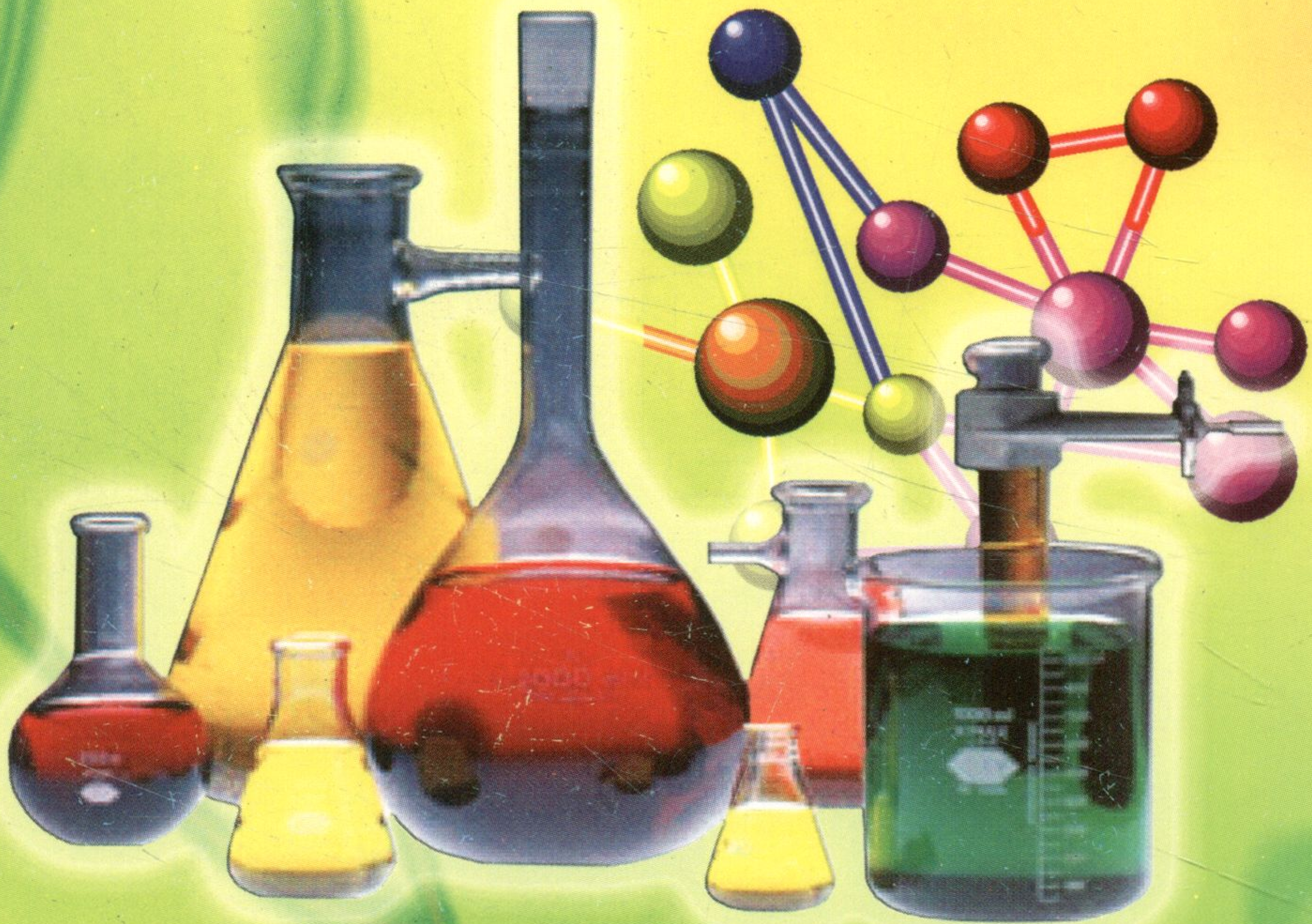
تخليق وتصنيع المبيدات

الكتاب من جزءين

(الجزء الثاني)



أستاذ دكتور

زيدان هندي عبدالحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

الناشر

كانزا جروب

تخليق وتصنيع المبيدات

الجزء الثاني

الأستاذ الدكتور
زيدان هندي عبد الحميد
أستاذ كيمياء المبيدات والسموم
كلية الزراعة - جامعة عين شمس

الناشر
كانزا جروب
٢٠٠٥

تخليق وتصنيع المبيدات

الجزء الثاني

* إعداد: الأستاذ الدكتور

زيدان هندي عبد الحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة ـ جامعة عين شمس

* التنسيق الداخلي:

احمد حسين عواد

* الناشر: **كانزا جروب للنشر والتوزيع**

٩ عمارات أعضاء هيئة التدريس بجامعة غين شمس
الدمرداش ـ القاهرة ـ جمهورية مصر العربية
ت/ف: ٤٨٥٤٧١١ ـ ٤٨٣٥٥٤٣ (٢٠٢)

* **الطبعة: الثانية** ٢٠٠٥ (جميع حقوق الطبع والنشر © ٢٠٠٤ محفوظة للناشر)

* رقم الايداع: **١٠٥٦٦ / ٢٠٠٤**

بسم الله الرحمن الرحيم

إهــــداء

ജ إلي والدي ووالدتي رحمة الله عليهما ....

ജ تحية وإعزاز وتقدير إلي زوجتي العزيزة ....

أ.د. نجوي محمود محمد حسين

رئيس بحوث معهد بحوث وقاية النبات

مركز البحوث الزراعية ــ وزارة الزراعة

ജ الزوجة التي شاركتني مِر الحياة وحلوها.... وكانت لي عونا كبيرا ولأسرتي خير راعيا.... مع الدعاء أن يحفظها الله ويرعاها....

ജ أبنائي الأعزاء/ **عمرو زيدان ــ أيمن زيدان ــ خالد زيدان**

وفقهم الله .... فقد كانوا عونا وسندا لنا كل الوقت.

ജ أساتذتي وزملائي بكلية الزراعة جامعة عين شمس ــ الجامعات الأخري ــ مراكز البحوث والمعاهد البحثية..... لما قدموه لي من عون صادق.

ജ أحفادي/ **سلمى أيمن** **زياد عمرو** **سليم أيمن**

المحتويات

الصفحة

الجزء الثاني

الباب العاشر

الباب الحادي عشر

الباب السادس

الفهم الواعي عن كيفية احداث المبيدات للفعل والتاثير علي الافات المستهدفة:

المدخل والمصدر الرئيسي لتصميم وتخليق مركبات جديدة

الباب السادس

الفهم الواعي عن كيفية احداث المبيدات للفعل والتاثير علي الافات المستهدفة: المدخل والمصدر الرئيسي لتصميم وتخليق مركبات جديدة

بعد ان استعرضت في الابواب السابقة اساسيات الكيمياء العضوية والتخليقية وهي معلومات ضرورية تسهل لكل من يعمل في مجال البحث وتخليق مركبات جديدة تحديد اقصر واسهل وابسط الخطوات للوصول الي الهدف الموضوع. هذه المعلومات تحقق لكيميائي التخليق الاختيار السليم للمركب القائد والمركبات الوسيطة وظروف التفاعل وسبل وكيفية تحقيق اعلي انتاجية من التفاعل ونقاوة عالية منعا وتجنبا لوجود شوائب في المواد الفعالة التي تمثل المنتج الرئيسي للمبيد او المركب الكيميائي الفعال بيولوجيا والذي منه تجهز المستحضرات القابلة للتطبيق الميداني لاغراض مكافحة الافات. بعد ذلك تناولت بالتفصيل العلاقات الكمية بين التركيب الكيميائي والفاعلية مع الاشارة بالتفصيل الي الدراسات المرجعية والخبرات التي تجمعت علي امتداد سنوات كبيرة وساهمت بشكل كبير في الحصول علي تراكيب جديدة ذات تاثيرات دوائية وابادية وهورمونية وغيرها. بعد ذلك تناولت في الباب الرابع مسارات ومداخل وطرق وتفاعلات في اتجاه تخليق انواع من المبيدات الحشرية والفطرية والنيماتودية والحشائش وكذلك مشابهات هورمون الحداثة وغيرها مما يصعب علي القارئ العادي الالمام بها والوقوف علي اساسياتها ومدخلاتها ومخرجاتها حيث لا يستطيع ذلك الا كيميائي متمرس ذو خبرات واسعة ولكن هذه هي الكيمياء العضوية والتخليقية والفراغية وغيرها. لقد اعتقد الكثيرين ممن يعملون في المركبات ذات النشاط الحيوي ان دراسات الكشف عن اماكن احداث الفعل وكيفية احداث التاثيرات الحيوية او البيوكيميائية في الكائن المستهدف نوعا من رفاهية البحث العلمي وهذا غير حقيقي. معرفة هاتين الجزيئتين تقدم اسهام غير مسبوق وتسهيل ما قبله ولا بعده تسهيل في تصميم التراكيب الكيميائية للمركبات الجديدة التي تعمل علي الموقع المستهدف وبالطريقة التي تاكدت من الدراسات والبحوث السابقة ومن حقيقة وواقع وجود مركبات فعالة بيولوجيا في الاسواق علي النطاق التجاري. هذا هو عين اليقين لا يقبل

الشك او الجدل. لذلك اثرت في هذا المقام ان اشير واذكر القارئ والعاملين في مجال تخليق المبيدات ومنظمات النمو النباتية والحشرية بكيفية احداث الفعل لعلها تكون هاديا لهم جميعا حتي يتجنب الجميع تضييع الوقت واهدار المال والجهد في محاولات عشوائية فالافضل ان نعمل جميعا من خلال نظام وتصميم التراكيب المحددة القائدة الفعالة بيولوجيا.

أولا: نظرة متقدمة في فهم كيفية احداث الفعل في المبيدات الحشرية
Advances in understanding insecticide mode of action.

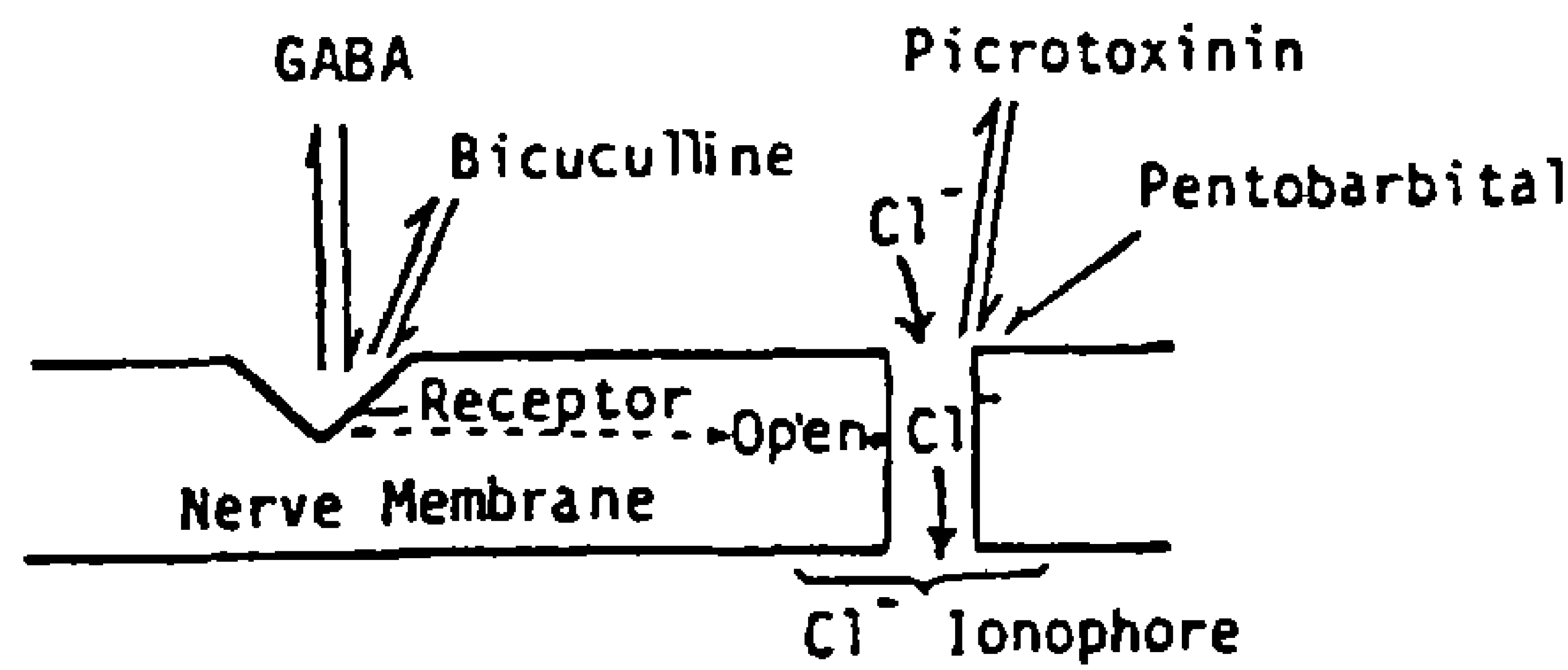
الدراسات عن كيفية احداث الفعل للمبيدات الحشرية في غاية الاهمية من منظور ونقاط عديدة. أولا ان هذه المعلومات مطلوبة لفهم الاخطار الصحية لهذه الكيميائيات علي الانسان وغيره من الكائنات غير المستهدفة. ثانيا تمكين العلماء لتصميم المعايير والمقاييس العلاجية. ثالثا مساعدة الكيميائيين لتصميم الكيميائيات الاضافية ذات ميكانيكيات احداث الفعل المشابهة. رابعا يعطي العلماء معلومات عن سبب تطور المقاومة في الافات خاصة تلك التي تتعلق بعدم حساسية الموضع المستهدف ومن ثم تساعد في تصميم المعايير التي تجنب المقاومة او تعكس تطور المقاومة وفي النهاية المعلومات التي اكتسبت من هذه الدراسات لابد وان تعطي معلومات اساسية عن طبيعة النظم المستهدفة (مثل ضعف الحشرات الحساسة) فيما يختص بالمعلومات الفسيولوجية والبيوكيميائية والطبيعية الحيوية للنظم الحيوية المحددة. بالرغم من الحاجات الضاغطة للمعلومات الاساسية في هذا المجال فان اختراق اساسيات اكتشاف الاسباب المسئولة عن احداث الفعل كمبيدات حشرية نادرة الحدوث. هذا بسبب الصعوبات في وصف العديد من التغيرات الفسيولوجية والبيوكيميائية والعرضية التي تحدث في الحيوانات من معاملة المبيدات لوضع فردي بيوكيميائي وبسبب الطبيعة غير المؤكدة لتمثيل أي نتائج دراسة خارجة الكائن الحي in vitro والتعبير عن التاثيرات السامة.

في الستينات والسبعينات كانت الدراسات السائدة في هذا المجال تثبيط انزيم الكولين استريز بواسطة المبيدات الفوسفورية العضوية والكاربامات. البساطة المطلقة والطبيعة العقلانية للموضوع جعلة جذابا للعديد من العلماء في دراساتهم. في هذا الوقت حدثت مجهودات كبيرة في البحث والتطوير لاصناف كثيرة من المركبات الفوسفورية العضوية والكاربامات. لقد جري تطورودراسات في نواحي مختلفة من العلوم خلال هذه الفترة مثل الدراسات الفسيولوجية الكهربية. بسبب الحساسيـــة العاليـــة وتكرارية النتائج reproducibility مع الاكتشافات الكبيرة في الالكترونيات في الحقب الزمنية الثلاثة الماضية اصبح هذا الاقتراب ناجح جدا ويؤدي للحصول علي بيانات ذات قيمة كبيرة.

▪ **كيفية احداث الفعل للمبيدات الحلقية cyclodiene – type**

لقد ظلت ميكانيكيات فعل هذا النوع من المبيدات الحشرية غامضة لوقت طويل. لقد اتضح انها تسبب فرط الهياج hyperexitation في الحشرات والحيوانات الراقية. لقد وجدت مخلفاتها في مختلف النظم البيئية وبسبب كفاءتها زاد الاهتمام عن الاضرار التوكسيكولوجية والسمية البيئية. خلال السبعينيات وجد علماء الفسيولوجيا الكهربية ان هذه المركبات تسبب تنشيط في انفراد الناقل العصبي المهيج في الجهاز العصبي المركزي (المراجع ١، ٢). باستخدام هذا المفتاح بدأ الفريق البحثي في نهاية السبعينيات البحث في اسباب فرط الهياج هذا. لقد كانت محاولتنا الاولي اختبار العديد من المواد الكيميائية المعروف عنها احداثها للهياج الشديد او التي تنشط انفراد الناقل في الصرصور الالماني من السلالات الحساسة والمقاومة. العقلانية وراء هذا الاقتراب ان السلالات المقاومة من هذه الحشرات معروف عنها انها تملك جهاز عصبي غير حساس لمبيدات السيكلودايين والجاما BHC. هذا الاقتراب لم يكشف عن وجود المقاومة المشتركة في هذه الحشرات للبيكروتوكسينين (PTX) وهو المادة الطبيعية التي تحدث هياج. بناء علي هذه الملاحظة تم تطوير فرضية للشغل ان المبيدات الحشرية الشبيهة بالسيكلودايين تعمل بطريق متماثل لما يحدث مع PTX المعروف عنها انها تضاد فعل الناقلات التثبيطية الطبيعية التي يطلق عليها GABA وهي

الامينوبيوتينيك اسيد بواسطة سد المدخل المنشط جاما لايون الكلوريد (الشكل ٦-١). بحلول عام ١٩٨٢ تحصل الفريق البحثي لدليل اولي موجب انه في عضلات ورك الصرصور الامريكي يعمل كلا الهبتاكلورايبوكسيد وجاما BHC كما تتبأت به هذه الفرضية أي مثل PTX حيث انها تحدث انسداد في امتصاص او صعود الكلوريد الايوني المحضر في الجابا (مرجع -٣). اظهرت الدراسات المتتابعة باستخدام ^{3}H – ديهيدروبيكروتوكسينين (DHPTX) كرابط لمستقبلات PTX امكانية الحصول علي كم هائل من المعلومات المشجعة (مراجع ٤ ، ٥). في ثلاثة سلالات مقاومة للسيكلودايين من ثلاثة انواع مختلفة كان الارتباط الخاص او المتخصص للوسيط ^{3}H- DHPTX اقل بكثير من ذلك وجد في اقرانها الحساسة (الجدول ٦-١). لقد وجد كذلك ان السيكلو دايين تتداخل مع مستقبل PTX في مخ الجرذان (المرجع -٤). لقد وجد تشابة في التركيب بين PTX وبعض المبيدات الحشرية السيكلودايين (مرجع ٤ ، ٥). مقارنة الكفـــاءة التثبيطيـــة لهذه المبيـــدات الحشـــرية علي الارتبـــاط المتخصـــص ^{3}H-DHPTX علي السمية في داخل الكائن اظهر انه في معظم الحالات كانت العلاقة بين التركيب والفاعلية متطابقة تماما (جدول ٦-٢).



شكل (٦-١): رسم تخطيطي لتداخل الدواء عند معقد مستقبل

GABA- النظام الايوني GABA receptor – Ionophore complex.

من اكثر الادلة ذات الثقة حالة مشابهات BHC حيث كان المشابة "جاما" هو اكثر المشابهات ابادية علي الحشرات وقد وجد انه اكثر المثبطات قوة لارتباط ^{3}H- DHPTX (المرجع -٦). من الواضح ان المركبات في نوع السيكلودايين تحدث سميتها بسبب تماثلها او تشابهها الجزيئي لجزئ PTX (الشكل ٦-٢). اظهرت البحوث الحديثة علي متطلبات التركيب لتداخلات مستقبلات PTX ان من بين المركبات الفعالة يتضح وجود مركزين الكترونيين سالبين وواحد مركز كارة للماء يقع علي مسافات مناسبة من كل واحد للاخر. في حالة البايسكلوفوسفات يوجد مركز واحد فقط سالب الالكترون بالاضافة الي مركز واحد كارة للماء مما يوضح عدم ضرورة ان يملك المركب كل المراكز الثلاثة. بسبب العقلانية الشاملة والاولي التعضيدية القوية ثم معرفة وبكل تاكيد ان المواقع الاولي لهجوم المبيدات الحشرية من نوع السيكلودايين هو مستقبل PTX في الاجهزة العصبية المركزية والطفرية لكلا انواع الحشرات والثدييات.

جدول (٦-١): الاختلافات بين السلالات في مستويات ^{3}H-DHPTX (ديهيدروبيكروتوكسينين) الارتباط الخاص علي اماكن الارتباط العصبية وفي الحساسية

السلالات	حساسة (ح) مقاومة (م)	^{3}H-DHPTX الارتباط المتخصص بروتين dpm/mg	الحساسية لمبيد الديلدرين او بيكروتوكسينين
• ايبدس ايجيبئ			
روك فيللر	ح	٢٤٨٣	١٦ أ•
ترنييداد	ح	٣٠٣٤	٩
اسلافردي	م	١٧٢٣	٤٨
• الذباب المنزلي			
SBO	ح	٧٣٢	١٣ ب••
CLD	م	٢٢٩	٢٥٤
• الصرصور الالماني			
CSMA	ح	٦٠١٣	١٢ جـ•
LPP	م	١٣٨٢	١٨٢

أ : ضد بيكروتوكسينين (٣٠ جزء في المليون) LT50 بالساعات في وجود ٣ جزء في المليون ببرونيل بتوكسيد.

ب : ديلدرين LD50 ٢٤ ساعة معبر عنها بالنانوجرام لكل انثي.

جـ : ديلدرين LT50 بالساعات. المعاملة بالتلامس السطحي باستخدام ٣ مللجم / جار / ١٠ صراصير.

(a) = α- Dihydropicrotoxinin (^{3}H-) , Nm 11.1 ، لقد استخدمت خمسة رؤوس من الصرصور الامريكي مع كل تجربة (مركب واحد) ، وهي تتضمن ثلاثة تقديرات.

(b) = ديهيدروبيكروتوكسينين ، ١٠٠ ميكرومول ، ١٠ ميكرومول.

(c) = البيانات معبر عنها بالمتوسط ± الخطأ التجريبي لاثنين او ثلاثة تجارب ، كل تجربة تتضمن ثلاثة تقديرات.

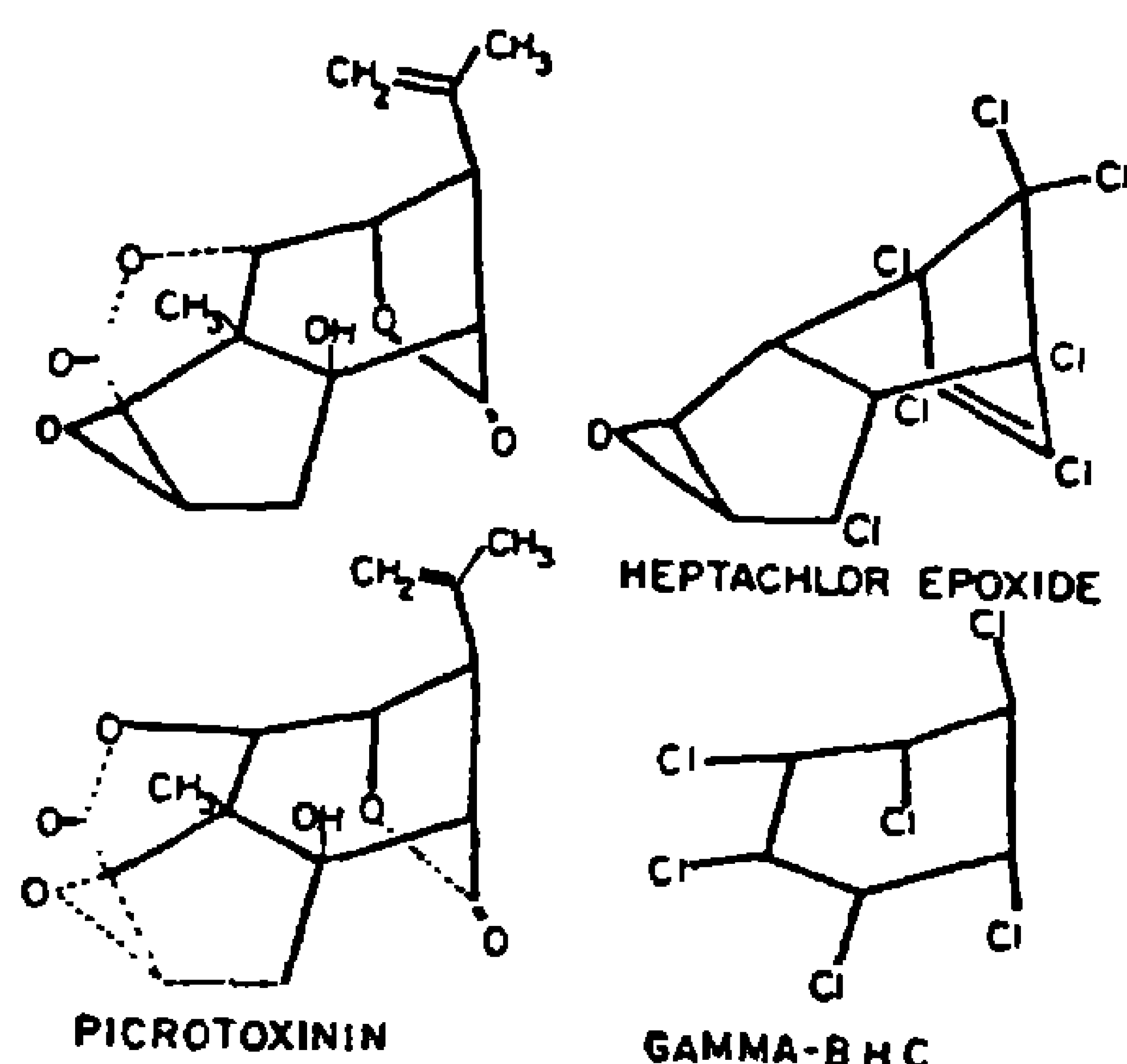
جدول (٦-٢): تاثير السيكلوداايينات وغيرها في المواد علي ارتباط (^{3}H) -α- ديهيدروبيكروتوكسين*

النسبة المئوية لتثبيط الارتباط الخاص لمركب **Percentage inhibition of (^{3}H) α-dihydropicrotoxinin specific binding^C**	المواد b **Agentsb**
100	Dihydropicrotoxinin
36.6 ± 0.6	Aldrin
58.5 ± 2.3	Dieldrin
7.0 ± 4.3	Photodieldrin
36.6 ± 18.6	Heptachlor
57.3 ± 31.3	Heptachlorepoxide
35.6 ± 3.8	Isodrin

تابع جدول (٦-٢): تاثير السيكلودايينات وغيرها في المواد على ارتباط (^3H) -α- ديهيدروبيكروتوكسين*

62.3 ± 12.4	Endrin
56.2 ± 2.0	γ- chlordane
77.8 ± 6.2	Oxychlordane
0.3 ± 2.2	Hexachlorocyclo- Pentadiene
14.7 ± 15.7	Mirex
135.5 ± 18.4	Kepone
72.3 ± 28.01	Toxaphene
5.4 ± 3.6	DDT
21.4 ± 18.5	α- BHC
15.3 ± 15.4	β- BHC
91.5 ± 20.0	γ- BHC(Lindane)
55.0 ± 16.0	δ- BHC
4.1 ± 26.3	Parathion
13.2 ± 6.7	Allethrin
7.7 ± 3.1	Cypermethrin
-0.1 ± 1.0	Decamethrin
-0.4 ± 5.8	Fenvalerate
7.8 ± 4.7	Chlordimeform
21.1 ± 8.1	Pentobarbital
45.1 ± 10.8	Benzodiazepam
21.5 ± 5.7	SQ-65396
-8.3 ± 4.2	SQ-20009
	Tetramethylene-
27.1 ± 13.0	Disulfotetramine
	t-butyl bicyclic
46.6 ± 2.9	Phosphate

جدول (٦-٣): مقارنة بين تركيب البيكروتوكسينين والهبتاكلورايبوكسيد وجاما - BHC. اجزءا البيكروتوكسينين التي تحمل شبة مع كل مبيد مدون في المقارنة موضحة بخطوط سوداء غامقة غير متقطعة.



■ كيفية احداث الفعل لمركبات الباي سيكلوفوسفات **Bicyclophosphates**

من وجهة نظر مختلفة تماما قامت مجموعة Casida بدراسة ميكانيكية فعل الباي سيكلوفوسفات والتي لم تسوق كمبيدات حشرية جوهريا ولكن بسبب ما هو معروف عنها من السمية العالية علي كلا الحشرات العالية. بناء علي المعلومات من معمل Olsen (المرجع -١٠) والتي فيها ان بعض الفوسفات ثنائية الحلقة تثبط الارتباط المتخصص للمركب ^{3}H-DHPTX وكذلك من الباحثان OZOE and Eto والتي فيها ان T- بيوتيل باي سيكلوفوسفات مركب فعال ونشيط جدا والذي يتداخل مع فعل الجابا GABA وكذلك من مجموعة العالم الكبير كاسيدا التي قامت بتخليق والاختبار الناجح ^{35}S-T-butyl bicyclophosphorothioate كرابط صناعي والدراسة علي اماكن الفعل للفوسفات ثنائية الحلقات. هذا الارتباط اتضح فائدتة الكبيرة منتجا نسب مئوية عالية للارتباط الخاص بالمقارنة بمركب ^{3}H-DHPTX. بالاضافة الي ذلك فان ثبات معقد ^{35}S-TBPA receptor- ligand كان متفوقا علي ^{3}H-DHPTX الدلائل بان مواقع ارتباط ^{35}S-TBPS تتداخل مع المواقع الخاصة ببعض

المبيدات الحشرية الفعالة والتي تحصل عليها بواسطة لوراني وكاسيدا الذين وجدا علاقة ممتازة بين النشاط الابادي ضد الحشرات من نوع البيرثريودز II ومقدرتهم علي تثبيط الارتباط الخاص ^{35}S-TBPS في غشاء مخ الجرذان المجهزة. في كل الحالات المختبرة اوضح المشابة الفراغي الاكثر فاعلية ضد الحشرات وكان هو نفسة اقوي المركبات تثبيط الارتباط ^{35}S-TBPS. بعد ذلك امتدت هذه الدراسة للمبيدات الحشرية من نوع السيكلوداييين للتوضيح علي غرار ^{3}H-DHPTX من وجود علاقة وارتباط ممتاز بين النشاط الابادي ضد الحشرات ومقدرتها علي تثبيط الارتباط الخاص. لقد ظهرت اصدارات من مجموعة الدفراوي توضح نفس النتيجة.

قد يتساءل البعض كيف ان هذه المجموعات الثلاثة من المبيدات الحشرية: الفوسفات ثنائية الحلقات والسيكلوداييين والبيرثريودز تؤثر علي نفس رابطة الارتباط Ligand binding اكثر الاجابات المعقولة تتمثل في ان الموقع الاكبر للفعل للفوسفات ثنائية الحلقات والمبيدات الحشرية من نوع السيكلوداييين متماثلا مثل مستقبل PTX بينما تثبيط ارتباط ^{35}S-TBPS بالبيرثريودز يمثل فعل ثانوي واقل اهمية للبيرثريودز II علي نظام الجابا والذي يحدث فقط في الجهاز العصبي المركزي في الثدييات. الدليل التعضيدي لهذا الاستنتاج: اولا: ان التركيز الفعال EC50 للبيرثريودز في هذا الخصوص عالي، الثاني: كما اوضحت مجموعة بحاث Soderlund ان نوع البيرثريودز II يؤثر علي جابا مخ الرذان فقط عند تركيزات عالية نسبيا بالمقارنة بتلك التي تؤثر علي عمليات قنوات الصوديوم، ثالثا: ان البيرثريودز II اوضحت نظام غير فعال تماما في المنافسة ضد ^{3}H-DHPTX في تجهيزات راس الصرصور الامريكي (المرجع -٦). ^{35}S-TBPS عبارة عن رابط جديد نسبيا بالمقارنة ^{3}H-DHPTX التي درست جيدا ومن ثم فانها تتطلب دراسات اكثر في اتجاه واحد ^{3}H-DHPTX. الارتباطي اتضح انه لا يتاثر بالجابا والتي اظهرت استقلالية مستقبل PTX من موقع الجابا المميز بينما ^{35}S-TBPS وجد انه يتاثر بالجابا GABA.

▪ الافيرميكتينات وميلبيمايسين Avermectins and Milbemycin

الافيرمكتين والميلبيميسين عبارة عن مركبات ميكروبية تعمل كمبيدات حشرية فعالة ومبيدات اكاروسية ومضادات للديدان الشريطية. كيفية احداث هذه المركبات للفعل وجدت مرتبطة بنظام الجابا GABA كما ثبت من العديد من الابحاث والدراسات وقبل ان تطور هذه المركبات بشكل كامل للاستخدام التجاري. هناك بعض الصعوبات في التقييم الدقيق لمكان احداث هذه المركبات للفعل حيث ان الافيرميكتينات وجدت تؤثر علي العديد من مكونات نظام الجابا في الجهاز العصبي في الثدييات. مثال ذلك ما اتضح من انها تؤثر علي انفراد الجابا GABA عند النهايات ما قبل العقد العصبية (مرجع ١٢) لتحفيز ارتباط البنزودايزيبين والجابا كي تضاد ارتباط ^{3}H-DHPTX ولزيادة امتصاص ايون الكلوريد $©^{-1}$ في تحفيزات مخ الجرذان. بينما ان كل هذه الافعال تحفز فعل الجابا ومن ثم يكون التاثير النهائي للافيرميكتينات في داخل جسم الحيوان واضح فان وجود العديد من مواضع الضرر البيوكيميائية المختلفة يصعب من الوصول لتفسير وتحديد قاطع عن الاسباب الاساسية لحدوث هذه السلاسل من التغيرات.

لفهم ميكانيكيات احداث فعل الافيرميكتينات في الحشرات قام الباحثان تاناكا وماتسومورا (١٩٨٥) بداسة تاثيرات AVERMECTIN Bla علي التجهيزات العصبية العضلية والجهاز العصبي المركزي CNS من الصرصور الامريكي. لقد تم الاستنتاج ببساطة شديدة : كمثال افيرمكتين Bla وهو من اكثر مكونات الافيرمكتين نشاطا وفاعلية يعمل علي مضخة او قناة الكلوريد مع نتيجة نهائية تتمثل في زيادة دخول ايون الكلوريد (CL^{-}) في منطقة العقد العصبية الخلفية لخلايا GABA-ergic. لقد كان من المثير للدهشة انه في هذه الحشرة فان كل النظم الاخري التي ثبت انها تتاثر بالافيرميكيتنات في الجهاز العصبي للثدييات لم تتاثر بالافيرمكتين Bla. قد يقوم البعض بتمثيل هذه النتائج بما يعني انه المكونات المختلفة في الجهاز العصبي المركزي لنظام الجاباب ترتبط بشكل قريب وان فعل الافيرميكتينات علي مضخة الكلوريد قد

تؤدي الي حدوث تغيرات الوستيارتية allosteric في مكونات اخري للجابا. علي العكس فان نظم الجابا التي درست بواسطة العالمان تاناكا وماتسمورا (١٩٨٥) في الصرصور الامريكي تضمنت مكونات لا تتداخل مع بعضها البعض او علي الاقل ليست كما في الجهاز العصبي المركزي للثدييات. من جهة اخري يجب اتخاذ الحيطة حيث يقوم البعض بالتعميم بان الافيرميكتينات تؤثر فقط علي قناه الكلوريد في كل الحشرات من النتائج علي نوع واحد فقط. توجد دلائل ان الافيرميكتينات تؤثر ايضا علي بعض مكونات الجابا الاخري في الحشرات ولكن تجدر معرفة انه في كل الحالات فان قائمة المكونات التي تاثرت دائما تشتمل مضخة الكلوريد.

يجب ملاحظة ان فعل الافيرمكتينات علي مضخة الكلوريد لا تؤدي دائما الي زيادة امتصاص الكلوريد (CL^-) بواسطة الخلايا التي تاثرت. لقد اوضح التقرير الاخير والحديث من معمل Soderlunds انه في حالة تجهيزات اوعية العقد العصبية الخلفية في مخ الجرذان كانت النتيجة النهائية تثبيط امتصاص ايون الكلوريد (مرجع ٢٥). حيث انه اتضح من دراسات الدفراوي ومعاونوه (مرجع ٢٦) وبعده Soderlund (١٩٨٦) انه في حالة تجهيزات العقد العصبية في الجرذان كانت تاثيرات الافيرمكتينات تتمثل في تنشيط امتصاص ايون الكلوريد تحت نفس الظروف التجريبية في تجربة مخ الجرذان حيث ان النتيجة المذكورة اعلاه تعني ان فعل الافيرمكتينات علي مضخة الكلوريد قد تختلف تبعا للنوع وربما لعوامل اخري مثل نوع وطبيعة الانسجة وظروف التجريب .... وغيرها. مضخة الكلوريد التي تاثرت بالافيرمكتينات قد ينظر اليها كمضخة او قناه مستقيمة دون اعوجاج تحتل حالة فتح وقفل. خلاصة القول ان الافيرمكتينات عبارة عن مركز محب لايون كلوريد chlorideionophore بسيط يحفز دائما زيادة نفاذية ايون الكلوريد.

- **كيفية احداث فعل مبيدات البيرثريودز synthetic pyrethroids**

البيرثريودز المخلقة تمثل واحدة من اكثر المجاميع الفعالة من الكيميائيات التي تبيد الحشرات. لقد بذلت مجهودات كبيرة ومكثفة لفهم ميكانيكيات الفعل. حتي مع

المرحلة المبكرة من تطور هذه المجموعة كان هناك اتفاق علي ان بعض البيرثريودز المحورة ذات صفات ابادية حشرية مختلفة عن البيرثرينات الاصلية ومشتقاتها. لقد اقترح في البداية بواسطة Gammon واخرون (١٩٨١) وبعده العديد من البحاث وجود نوعين من تاثيرات البيرثريودز. بوجة عام الافعال النوع الاول I actions اعتبرت تلك التي تتسبب بواسطة الددت والبيرثرينات الطبيعية اما النوع الاخر يتميز ويقتصر علي البيرثريودز الجديدة المخلقة خاصة تلك التي تحتوي علي احلال α – سيانو علي الشق الكحولي. التجارب الفسيولوجية الكهربية علي تجهيزات العصب غير الحسي المعزول اوضحت ان الافعال الاولي تتميز بظهور تفريغ متكرر repetitive discharges والاخير يتميز باحداث خفض في جهد الفعل اللحظي. في الحقيقة فان كلا الدلتامثرين والسيبرمثرين وهما يمثلا النوع الثاني من البيرثريودز II pyrethroids تخفض من الوهج المتكرر للاكسون (المحور) سواء اثيرت بواسطة التنشيط الكهربي المتكرر او بواسطة التفريغ المتكرر اللحظي.

السبب الرئيسي لهذه الافعال السامة عصبيا (السمية العصبية) للبيرثريودز يتمثل في تغيير مواصفات مضخة الصوديوم (مرجع ٣٢). باختصار فان الدوت وكل البيرثريودز تؤثر علي مضخة الصوديوم بطريق ان القناه تقفل فقط وببطئ بعد كل جهد فعل. الاختلاف الكبير الوحيد بين النوع I , II للبيرثريودز يتمثل في نظام توقيت ووقت القفل. سرعة القفل اكثر بطأ مع النوع II بالمقارنة بمركبات النوع I. قياس التيارات الذيل والتي تخلق بواسطة عودة المحاور ذات الفولت المتثاقل الي الجهد الراحة مما يوضح ان ثوابت الوقت لانهيار التيار الذيل يكون في مرتبة قليل من الثواني مع الددت ومئات قليلة من الثواني msec مع المركبات من النوع (I) (مثل تترامثرين) ودقائق قليلة مع الدلتامثرين (المرجع ٣٣). القنوات التي تاثرت كثيرا اصبحت غير متاحة لتوليد الجهد الفعل التالي خلال فترة الشفاء او الاسترجاع. لذلك فان البيرثريودز من النوع II غير قادرة لخلق جهد فعل عندما تحفز وتنشط بسرعة.

لذلك فان التفسير السابق منطقي وطبيعة البيانات دقيق في تحديد الدور الهام لمضخة الصوديوم في فعل البيرثريودز حيث توجد دلائل ان العوامل الاخري هامة ايضا في حدوث التسمم بالبيرثريودز. من المحتمل ان اقصر طريق ودليل لتعضيد هذا الاستنتاج تتمثل في ان الفعل القاتل لبيرثريودز النوع II علي الحشرات يرتبط ايجابيا بالحرارة بينما بيرثرويدات النوع (I) والددت ترتبط سالبيا (المرجع ٢٨). علي العكس فان تاثيرات كل انواع البيرثريودز علي تيار الذيل tail current ترتبط سالبيا بالحرارة. من التاثيرات التي تكرر حدوثها وملاحظتها كانت مع البيرثريودز (II) والتي تمثلت في تاثيرها علي انطلاق الناقل العصبي و/او التغير في مستوي الناقل العصبي في الجهاز العصبي المركزي CNS او الوصلات العصبية العضلية. لقد لاحظ Salgado واخرون (١٩٨٣) في يرقات البعوض ان بيرثريودز النوع II تزيد e.p.s.p. في تجهيزات البعوض. لقد اشار الباحث Cremer (١٩٨٣) الي حدوث زيادة معنوية كبيرة جدا في مستويات norepinephrine , epinephrine في مخ الجرذان نتيجة للمعاملة بالدلتامثرين في داخل جسم الحيوان. كجزء من هذا التاثير ما يحدث نتيجة فعل البيرثريودز علي مضخة الصوديوم نفسها (مرجع ٣٦ ، ٣٧). بينما توجد علامات ان مضخة الصوديوم ليست هي السبب الوحيد للتغيرات الفسيولوجية التي ذكرت اعلاه. اولا اذا كانت هذه هي الحالة فان الددت يجب ان يسبب كذلك نفس الاعراض ولو ان هذا ليس الحال. ثانيا ان البيانات الحديثة من معمل الفريق البحثي (مرجع ٣٨) ومعمل الباحث J.M. Clark اوضحت ان عدم الاستقطاب depolarization الذي يحفز انفراد الناقل (سواء مع البوتاسيوم العالي k^+ او الكالسيوم العالي Ca^{2+} التي تضاف للوسط الخارجي) تحفز بواسطة البيرثريودات من النوع II خارج جسم الحيوان في تحضيرات العقد العصبية الخلوية من الفص البصري للحبار ومخ الجرذان ولكن المركب tetrotoxin (الذي يحدث انسداد في مضخة الصوديوم) في مدي ميكرومول يحدث انسداد جزئي فقط ومن ثم تعطيل جزئي لتاثير البيرثريودات. لسوء الحظ فانه لا يوجد الكثير للقول حول سبب هذه الافعال

لبيرثريودات النوع الثاني علي ميكانيكيات اطلاق الناقل. من الاهداف الواعدة انزيم Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPae (المرجع ٤٠) والممكن اشتراكة في عمليات تنظيم الكالسيوم عند مواقع عصبية حيوية في التعبير عن السمية العصبية للبيرثريودز كما اقترح (مرجع ٤١ ، ٤١). هذه المجالات تستدعي دراسات لاحقة.

في هذا المقام تجدر ملاحظة ان الحشرات المقاومة للددت / البيرثريودز (حشرات kdr اوضحت حساسية متغيرة في العصب للوسيط المنظم ايون الكالسيوم Ca^{+2} بالمقارنة باقرانها الحساسة (مرجع ٤٣ ، ٤٤ ، ٤٥). كلا الحشرات المقاومة من الصرصور الالماني والذباب المنزلي اظهر مقاومة مشتركة لمركب A23187 وهو مركز ايوني مستقر للكالسيوم في داخل الحيوان. في كلا الحالتان فان انزيم بروتين العصب المعتمد علي الكالسيوم من الحشرات المقاومة ذات قابلية منخفضة للكالسيوم C^{2+} بالمقارنة بالوضع في السلالات الحساسة. بالاضافة الي ذلك فان هذه الانزيمات المقاومة تظهر حساسية للددت في خارج الجسم in vitro. في حالة الصرصور الالماني عملت هذه الملاحظات علي سلالة VT والتي تم تنقيتها وراثيا خلال ثمانية اجيال من العبور الراجع المتتابع الي السلالة الحساسة والانتخاب ومن ثم فان أي عامل غير حساس – كالسيوم وجد في هذه السلالة يجب ان ينظر اليه كجزء وراثي مكمل لعامل المقاومة او لاي واحد قريب الارتباط جدا. بينما هذه الملاحظات لم تبرهن بشكل كامل ان المواقع الكبري لفعل الددت والبيرثريودز عبارة عن كينيزيس البروتين المعتمد علي الكالسيوم والذي يؤدي وظيفة فسفرة البروتينات العصبية الفاتحة المرتبطة بمضخات الايونات والمستقبلات الحساسة للايونات والانزيمات مما يؤدي للحصول علي بيانات اضافية تعضيدية للكم الهائل من المعلومات الموجودة عن تضاد ايون الكالسيوم Ca^{2+} antagonism في فعل الددت/البيرثريودز في اعصاب اللافقاريات (مرجع ٤٠ ، ٤١). ما هو واضح يتمثل في ان هذه المبيدات تؤثر علي بعض نظم تنظيم الكالسيوم العصبية عند تركيزات منخفضة خارج الجسم وان الحشرات المقاومة kdr تمتد مقاومتها لمنظم الكالسيوم الاخري مثل A23187– بينما

يوجد نقص تجريبي للربط المطلق بين هذه الملاحظات لمنظم مضخة الصوديوم او لاي نظم بيوكيميائية اخري والمعروف عنها انها تلعب دورا حيويا وهاما في الحوادث العصبية او لاي خلل يتسبب بواسطة هذه المبيدات.

من وجهات نظر مختلفة اشتغلت مجموعات متعددة من الباحثين علي طرق تقييم مواقع الارتباط المتخصص للبيرثريودز خارج جسم الكائن الحي. في احد هذه الدراسات المكملة درست مجموعة Soderlund الارتباط الفراغي المتخصص للمركب ^{3}H-NRDC 157 (IR, cis) في تحفيز غشاء النواة الحلقي في مخ الجرذان (مرجع ٤٦). لقد وجد ان موقع الارتباط المشبع المتخصص الفراغي يحتوي علي نصف تركيز التشبع ٤٠ نانومول (KD الظاهر). حيث ان مستوي البيرثريودز NRDC157 الذي يسبب نصف اقصي استجابة في تحفيز امتصاص Veratridine – Stimulated $^{22}Na^{+}$ كان في مرتبة ٢٢٠ نانومول وقد استنتج الباحث سوردلاند ان القابلية العالية لموقع الارتباط التي ذكرت اعلاه تمثل في افضل الحالات مضخة الصوديوم. لقد اتضح قبلا بواسطة لوراني وكاسيدا (المرجع -١٤) ان نوع البيرثريودز (II) يفعل تنافسيا ارتباط ^{35}S-TBPS في تحضير مخ الفأر وربما يمثل مكون مستقبل الجابا. حديثا وجد جامون وساندر (مرجع ٤٧) ولوراني ومعاونوه (المرجع ٤٨) ان البيرثريودز II يثبط تنافسيا الارتباط الخاص 3H-RO5-4864 مع تركيز فعال نصفي EC50 تقريبي يساوي ١٠^{٧} مولر في اغشية مخ الفأر. يبدو ان هذة الخاصية ترتبط بالمشابهات الفراغية ذات الابادة علي الحشرات. RO5-4864 هو diazepin من النوع الطرفي وموقع فعلة ليس قاصرا علي مستقبل الجابا نفسة (المرجع ٤٩).

- **كيفية احداث الفعل للكلورديميفورم والمركبات المرتبطة به**

الكلورديميفورم والفورماميدينات المرتبطة به تؤثر علي مواقع تنظيم امين النشؤ الحيوية biogenic amine والمستقبلات في العديد من انواع الحيوانات (مرجع ٥٠ ، ٥١-٥٣). الافعال المعروفة هي: اولا ان الفعل التخديري الموضعي في نظم الاوعية

القلبية في الثدييات (مرجع ٥٤) والتي قد تكون مسئولة عن الفعل السام الحاد للكلورديميفورم مع الجرعات العالية، ثانيا ان الافعال التثبيطية علي المونو امين اكسيديزيس يؤدي الي ارتفاع او زيادة في الامينات الاحادية في انواع الثدييات في الطور او المرحلة المتاخرة (عدة ساعات) عند الجرعات غير القاتلة (مرجع ٥٥)، ثالثا ان فعلها كمشارك كاذب pseudo-agonist لمستقبل الاوكتوبامين في الفراشة النارية (مرجع ٥٦ ، ٥٧) ، رابعا ان تاثيرات عدم ثبات غشاء العصبي لتحفيز الهياج كما في الددت (مرجع ٥٩ ، ٦١) مثل ١٠^٧ الي ١٠^٩ مولر).لذلك فان هذه التداخلات ينظر اليها علي انها المسبب البيوكيميائي الاكبر لهذا المبيد المتمثل في التاثيرات المحسوسة الفسيولوجية والسلوكية داخل جسم الحيوان in vivo. يجب ان نضيف ان ن-ديس ميثيل كلوريديمفورم مركب تمثيلي كبير او الاكبر عن مركب الكلوريميفورم نفسة وهو المركب المسبب في مثل هذه الحالات (مرجع ٦٢). في الانواع التي تتحمل فعل المركب نسبيا مثل الصرصور الامريكي فان تاثير عدم ثبات العصب يحدث مع التركيزات العالية (اكبر من ١٠^٤ مولر) للكلورديميفورم مما يؤدي لحدوث فرط الهياج وما يستتبعة من موت.

الخصائص الاوكتوباminية Octopaminergic للكلورديميفورم ونواتج تمثيله اصبحت من الوسائل المفيدة للعاملين في مجال فسيولوجي والكيمياء الحيوية الحشرية. كمثال فان Linn and Roelofs (مرجع ٦٣) وجدا حديثا ان الكلورديميفورم ومشتقاتة والاوكتوبامين تزيد بشكل درامي فعالية الفورمونات في العديد من حشرات حرشفية الاجنحة. التاثير الاساسي للكلورديميفورم يتمثل في خفض التركيزات الحرجة لفراشات الذكور التي تستجيب للفورمون المتخصص للنوع. لقد اشار orchard (مرجع ٦٤) انه يوجد اثنين من اجسام عصبية ظهرية اوكتوبامينية طافية في العقدة العصبية البطنية السابقة من الجراد الصحراوي تعمل وتحافظ وتخدم عضلات قناة البيض. كلا الاوكتوبامين والكلورديميفورم بسبب خفض في جذب هذه العضلات. تبعا للباحث orchard يوجد عيارات titers من العقد العصبية nerurons الاوكتوبامينية الطافية

خلال المخ والعقد العصبية في الجهاز العصبي المركزي للجراد. بالاضافة الي ذلك فان ارتفاع الاوكتوبامين في الهيموليف تعطي اشارات الاركسة orchestration عن السلوك المتخصص في هذه الانواع بما فيها تنشيط انفراد الليبيد من المخازن لاعطاء طاقة تعضد الطيران.

في حالة انواع الاكاروس بينما الفعل الاكبر وميكانيكية احداث فعل مبيدات الفورماميدين لم توضح بما فيه الكفاية كما في ادوار الاوكتوبامين في هذه الكائنات الحية وهي غير معروفة. لذلك فانه وبالرغم من الصفات الابادية الممتازة للاكاروسات لمبيدات الفورماميدين فان التاثيرات البيوكيميائية الحرجة في هذه الكائنات الحية تظل غير معروفة. عام ١٩٧٩ وجد العالم Beeman واخرون (المرجع ٦٥) ان اكاروس الجبن يحتوي علي نشاط اكسيديز مونوامين قوي (MAO) ونشاط ترانسفيريز ن-اسيتايل فقط ضعيف (NAT) والاخير يكون هو انزيم انهيار الامين الاساسي في الحشرات. حديثا وجد سكوت ونويلز (المرجع ٦٦) في اكاروس البراعم انزيم MAO قوي يستخدم ٢-فينيل ايثيل امين كمادة وسيطة. هذا الانزيم لا يعمل علي تمثيل الاوكتوبامين ولكن اوضح حساسية عالية للكلورديميفورم ونواتج تمثيلية (مرجع ٦٧) خارج جسم الحيوان. البيانات في داخل الجسم in vivo اظهرت انه بعد ٢٤ ساعة فان مستوي DOPA زاد الي ٣٣١% عن قيمة المقارنة في الاناث المعاملة بالكلورديميفورم. مع معرفة ان الكلورديميفورم يسبب العديد من التغيرات السلوكية مثل ايقاف المشي او التثبيط في الخصوبة وفقس البيض (كما في العنكبوت ذات النقطتان مرجع ٦٨) وتساقط القراد وان الامينات ذات النشؤ الحيوي تلعب ادوارا هامة في التحكم في سلوك مختلف الحيوانات مما دعي البعض الي الاستنتاج بانه يوجد علاقة سببية للعلاقات بين التغيرات في مستويات الامين والتغيرات السلوكية التي تتسبب عن الفورماميدينات. من الطبيعي ان تثبيط MAO بواسطة الفورماميدات والارتفاع المتوقع في مختلف مستويات الامين يجب ان توضح وتقنن في المستقبل.

في دراسات عن مجالات اخري عن كيفية احداث الفعل كما في مثبطات تخليق الكيتين حدث تطور بطئ. المشكلة الكبيرة كانت تتمثل في التعارض بين النتائج التي تحصل عليها خارج وداخل جسم الحيوانات بالنظر للفعل علي انزيم الكيتين سينسينز CHITIN SYNTHETASE (المرجع ٦٩). النتيجة النهائية الكبري للفعل داخل الحيوان بدون شك تقع في تثبيط غرس ف-اسيتايل جلوكوسامين للكيتين (تخليق الكيتين). في غياب أي تاثيرات معنوية لهذه الكيميائيات علي نفس العملية في خارج الجسم وفي ضوء ندرة المعلومات الاساسية عن تخليق الكيتين في كيوتيكل الحشرة وقد كان هذا المجال البحثي محل اعتبار العديد من البحاث. من احدث النتائج ذات الاهمية والاثارة الدايفلوبنزيرون وهو مثبط تقليدي لتخليق الكيتين حيث يبدو انه يثبط انتقال UDP-N-acetylglucosamine عبر غشاء الخلية للمعي الاوسط للدودة القارضة في الكرنب. هذا مجال مثير للدراسة والبحث عن عمليات الانتقال في داخل الجسم او في الجدار المرتبط وليس خارج الجسم.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by Michigan Agricultural Experiment station and research grant RO1-ES01963 from the national institute of environment health sciences. research triangle park, North Carolina.

REFERENCES

1. D.L. Shankland and M.E. Schroeder, Pestic. Biochem Physiol 3, 77-86 (1973).
2. M. Uchida, T. Fujita, N. Kurihara and M. Nakajima. In Pesticide and Venom Neurotoxicity, D.L. Shankland, R.M. Hollingworth and T. Smyth, Jr., Eds. Plenum Press, New York, pp. 133-151 (1976).
3 S.M. Ghiasuddin and F. Matsumura, Comp. Biochem. Physiol. 73C, 141-144 (1982).
4. F. Matsumura and S.M. Ghiasuddin, J. Environ. Sci. Health B18, 1-14 (1983).
5 A.A Kadous, S.M. Ghiasuddin, F.Matsumura, J.G. Scott and K. Tanaka, Pestic. Biochem. Phsiol. 19, 157-166 (1983).
6. F. Matsumura and K. Tanaka, In Cellular and Molecular Neurotoxicology, T. Narahashi, Ed. Raven Press, New York pp 225-240.
7. Y. Ozoe and F. Matsumura, J. Agr Food Chem. 34, 126-134 (1986).
8. F. Matsumura, Neurotoxicology 6, 139-164 (1985).
9. K. Tanaka and F. Matsumura, In Membrane Receptors and Enzymes as Targets of Insecticida Action, J.M. Clark and F. Matsumura, Eds. Plenum Press, New York pp. 33-50 (1986).
10. F. Leeb-Lundberg and R.W. Olsen, In Psychopharmacology and Biochemistry of Neurotransmitter Receptors, H.I. Yamamura, R.W. Olsen and E. Usdin, eds., Elsevier, New York. pp. 593-606 (1980).
11 Y. Ozoe and M. Eto, Agr. Biol, Chem. 46, 411-418.
12 Y. Ozoe and M. Eto, In Memrane Receptors and Enzymes as Targets of Insecticidal Action, J.M. Clark and F. Matsumura, Eds, Plenum Press, New York pp. 75-105 (1986)
13 R.f. Squires, J.E. Casida, M. Richardson and E. Saederup, Mol. Pharmacol. 23, 326-336 (1983).
14. L.J Lawrence and J.E. Casida, Science 221, 1399-1401 (1983)
15. L.J. Lawrence and J.E. Casida, Life Sci. 35, 171-178 (1984).
16. I.M Abalis, M.E. Eldefrawi and A.T. Eldefrawi and A.T. Eldefrawi, Pestic. Biochem. Physiol. 24.95-102 (1985).
17. J.R. Bloomquist, P.M. Adams and D.M. Soderlund, Inhibition of Y-amino-butyric acid-stimulated chloride flux in mouse brain vesicles by polychlorocycloaikane and pyrethroid insecticides, Neurotox. 7, In press (1986).
18. L.C. Fritz, C.C. Wang and A.Gorio, Proc. Natl. Acad Sci. USA 76, 2062-2066 (1979).
19. I.S. Kass, D.A. Larsen, C.C. Wang and A.O.W. Stretton, Exp. Parasitol. 54, 166-174 (1982).
20 S.S. Pong and C.C. Wang, Neuropharmacol. 19, 311-317 (1980).
21. S.S. Pong C.C. Wang, and L.C. Fritz, J. Neurochem. 34, 351-358 (1980).

22. C.C. Wang, In Membrane Receptors and Enzymes as Targets of Insecticidal Action, J.M. Clark and F. Matsumura, Eds. Plenum Press, New York pp. 125-138 (1986).
23. K.Tanaka and F. Matsumra, Pestic. Biochem. Physiol. 24, 124-135 (1985).
24. D.B. Sattelle, GABA receptors of insect CNS. Symposium Series, R.M. Hollingworth and M.B. Green, eds. (1986).
25. J.R. Bloomquist and D.M. Soderlund, Neurotoxic insecticides as inhibitors of GABA-dependent chloride uptake by mours brain vesicles. Abstract no. 19, Agrochemical Division, Am., Chem. Soc. Anniual Meeting, New York City, April 13-18 ACS Symposium series, R.M. Hollingworth and M.B. Green, Eds. (1986).
26. I.M. Abalis, M.E. Eldefrawi and A.T. Eldefrawi, J. Toxcol Environ. Health 18, In press.
27. D.W. Gammon, M.A. Brown and J.E. Casida, Pestic. Biochem. Physiol. 15, 181-191 (1981).
28. J.G. Scott and F. Matsumura, Pestic, Biochem. Physiol. 19, 141-150 (1982).
29. C.G. Staatz, A.S. Bloom and J.j. Lech, Pestic. Biochem. Physiol. 17.287-292 (1982).
30. H.P.M. Vijverberg and J. Van den Bercken, Europ. J. Pharmacol 58. 501-504 (1979).
31. H.P.M Vijverberg and J.R. Dewille, Neurotoxicology 6, 23-24 (1985).
32. T. Narahashi, Neurotoxicology 6, 3-22 (1985).
33. A.E. Lund and T. Narahashi, Pestic. Biochem. Physio.. 20, 203-216 (1983).
34. V.L. Salgado, S.N. Irving and T.A Miller, Pestic. Biochem. Physiol. 20, 100-114 (1983).
35. J.E. Cremer, In Developments in the Science and Practice of Toxicology. A.W. Hayes, R.C. Schnell and T.S. Miya, Eds., Elsevier Sci.Publishers, New York pp. 61-72 (1983).
36. R.A Nicholson, R.G. Wilson, c. Potter and H. Black, In Pesticide Chemistry 3, Mode of action, metabolism, toxicology, J. Miyamoto and P.C. Kearney, Ed., Pergamon Press, New York.
37. J.R. Berlin, T. Akera, T.M. Brody and f. Matsumura, Euro. J. Pharmacol. 98, 313-322 (1984).
38. F. Matsumura, Dltamethrin induced changes in synaptosomal transport of ^{3}H-epinephrine in the squid optic lobes. Comp. Biochem. Physiol. Part c, in press (1986).
39. J.M. Clark, Personal Communication (1986).
40. J. Clark, In Membrane Receptors and Enzymes as Targets of Insecticidal Action. J.M Clark F. Matsumura, Eds., Plenum Press, New York, pp. 189-212 (1986).
41. F.Matsumura, In Membrane Receptors and Enzymes as Targets of Insecticidal Action. J.M. Clark and F. Matsumura, Eds., Plenum Press, New York, pp. 173-188 (1986).
42. M.E Eldefrawi, S.M. Sherby, I.M. Abalis and A.T. Eldefrawi, Neurotoxicology 6, 47-62 (1985).
43. S.M. Ghiasuddin, A.A. Kadous and F. Matsumura, Comp. Biochem. Phhysiol. 68c, 15-20 (1981).
44. S. Rashatwar and F. Matsumura, Comp. biochem. Physiol. 81 (c), 97-103 (1985).
45. F. Matsumura, In Membrance Redeptors and Enzymes as Targets of Insecticidal Action, J.M. Clark and F. Matsumura, Eds., Plenum Press, New York, pp. 173-187 (1986).
46. D.M. Soderlund, Neuroltoxicology 6, 35-46 (1985).
47. D.W. Gammon an g. Sander, Neurotoxicology 6, 63-86 (1985).
48. L.J. Lawrence, K.W. Gee and H.I. Yamamura, Neurotoxicology 6, 87-98 (1985).
49. R.J. Delorenzo, S. burdette and J. Holderness. Science 213, 49-50 (1981).

50. f. Matsumura and R.W Beeman. Environ. Health Perspec 14. 71-82 (1976)
51 R W Beeman and f Matsumura. In Pesticide and Venom Neurotoxicity. D.L shankland. R.M. Hollingworth and T. Simth. Eds. Plenum Press. New York, pp. 179-188 (1978)
52. R.M. Hollingworth and A.E. Lund. In Insecticidal Mode of Action. J R. Coats Ed. Academic Press, New York pp. 189-1227 (1982)
53. R.M. Hollingworth E.M. Johnstone and N. Wright, In Pesticide Synthesis Through Rational Approaches, P.S. Magee, G.K. Kohn and J.J. Menn, Eds., American Chemical Society Symposium Series No. 225, Washington, D.C., pp. 103-125.
54. A.E Lund, D.L. Shankland, C. chin and G.K.W. Yim, Toxicol Appl. Pharmacol. 44, 357-365 (1978).
55 B.A. Bailey, R.J. Martin and R.G.H. donner, Pestic. Biochem. Physiol, 17, 293-301 (1982).
56. R M R.M. Hollingworth and L L. Murdock, Science 208, 74-76 (1980).
57. J.A. Nathanson and E.J. Hunnicutt, Mol. Pharmacol. 20, 68-75 (1980).
58. A.E. Lund, The Mode of Action of Formamidine Pesticides in Mammals and Insects, Ph.D Thesis, Purdue University (1978).
59. P.D. Evans, Nature 287, 60-62 (1980).
60 R W Beeman and F. Matsumura, Comp. Biochem. Physiol. 73C, 145-148 (1982).
61 R.M. Hollingworth, H. Hashemzadeh an dG. Gad El-Hak. Abstract No.27, Agrochem Div., Am. Chem.. Soc. Meeting. New York City, april 13-18 ACS Symposium Series, R.M. Hollingworth and M.B. Green. Ed. (1986).
62 H.J. Benezet, K.M. Chang and C.O. Knowles, In Pesticide and Venom Neurotoxicity, D.L. Shankland, and R M. Hollingworth and T. Simth, Eds. Plenum Press, New York pp.189-206.
63. I.c.E. Linn and W.L. Roelofs, Abstract No. 30, Agrochem. Am. Chem. Soc. Meet, New York City, April 16-18 ACS Symposium Series, R.M. Hollingworth and M.B. Green Eds. (1986).
64. I. Orchard. Abstract No. 26, Agrochem. Div., Am. Chem.. Soc. Meet., New York City, April 16-18 ACS Symposium Series, R.M Hollingworth and M.B Green Eds. (1986).
65. R W. Beeman, F. Matsumura and T. Kikukawa, comp. biochem. Physiol. 64C, 149-151 (1979).
66 J.A. scott and c.O. Knowles, Exp. Appl. 1, 227-233 (1985).
67. J.A. Scott, T.L Johnson and C.O. Knowles, Pestic. Sci. 16, 504-510 (1985).
68. E J Franklin and C.O. Knowles, J. econ, entomol. 77, 318-323 (1984).
69. E. Cohen and J.E. Casida, In Pesticide Chemistry, J. Miyamoto and P.C. Kearney, Eds. Pergamon Press, Oxford, Vol. 3, pp. 25-32 (1983).
70 T Mitsui, M. Tada, C Nobusawa and I. Yamaguchi, J. Pestic. Sci. 10, 55-60 (1985).
71. H. Van den Bossche. W. Lauwers, G. Willemsens, P. Marichal, F. Cornelissen and W. Cools Pestic Sci 15, 188-189 (1984).
72 D J. King, A. Wiseman, D.E. Kelly and S.L. Kelly, Curr. Genet. 10, 261-267 (1985).
73 A Kerkenaar. J M van Rossum. G.G. Versluis and J.W. Marsman, Pestic. Sci. 15, 177-187 (1984).
74. S. Hippe, Pestic. Sci. 15, 210-214 (1984)
75. M Gasztoni and G. Josepovits, Pestic. Sci. 15, 48-55 (1984).
76. A.H.B. Deas. T Clark and G.A Carter, Pestic. Sci. 15 63-70 (1984).
77. A.H.B. Deas. T. Clark and G.A. Carter, Pestic. Sci. 15, 71-77 (1984).

78. A.H.B. Deas, Pestic. Sci. 15, 69-70 (1986).
79. M.S. Wolfe, bull. OEPP/EPPO Bull. 15, 451-457 (1985).
80. H. Buchenauer and K.H. bull. OEPP/EPPO Bull. 15, 459-466 (1985).
81. D.W. Hollomon, T.Locke and M. Proven, Bull. OEPP/EPPO Bull. 15, 451-457 (1985).
82. M.A. de waard, E.M.C. Kipp, N.M. Horn and J.G.M. Van Nistelrooy, Neth. J. Pl. Path. 92, 21-32 (1986).
83. H.T.A.M. Schepers, Neth. J. Pl. Path. 91, 10-108 (1985).
84. D.W. Hollomon and R.T.S. Loeffler, 8th Reinhardsbrunn Syimp. Systemic Fungicides and Antifungal Compounds, in press (1986).
85. M A. de waard and J.G.M. Van Nistelrooy, Pestic. Biochem. Physiol. 13, 255-266 (1980).
86. M.A. de waard and J.G.M. Van Nistelrooy, Neth. J. Pl. Path. 90, 143-153 (1984).
87. M.A de waard and J.G.M. Van Nistelrooy, Pestic Soc. 13, 279-286 (1982).
88. M.A. de waard and J.G.M. Van Nistelrooy, Pestic. Soc. 15, 56-62(1984).
89. M.A. de waard, H. Groeneweg and J.G.M. van Nistelrooy, Neth. J. Pl. Path. 88, 99-112 (1982).
90. F. Huggenberger, M.A. Collins and G. Skylakakis, Crop Protection 3, 137-149 (1984).
91. P. Leroux and R. Fritz, in : Mode of action of antifungal agents (eds A.P.J. Trinci and J.F. Ryley), pp. 207-237, Cambridge University Press, Cambridge (1984).
92. T. Kato, in: Pesticide chemistry, human welfare and the environment (eds J. Miyamoto. P.C. Kearny, P. Doyle and T. Fujita) vol. 3, pp. 153-157. Pergamon, Oxford (1983).
93. P. Leroux and M. Clerjeaux, Crop Protection 4, 137-160 (1985).
94. M. Grindle and W. Temple, Tr. Br. Myc. Soc. 84, 369-372 (1985).
95. L.C. Davidse, in: Mode of action of antifungal agents (eds A.P. J. Trinci and J.F. Ryley), pp. 239-255, Cambridge University Press, Cambridge (1984)
96. L.C. Davidse, O.C.M. Gerritsma and G.C.M Velthuis, Exp. Mycology 7, 344-361 (1983).
97. D.J. Fisher and A.L. Hayes, Pestic. Sci. 13, 330-339 (1982).
98. A. Kerkenaar, Pestic. Biochem. Physiol. 16, 1-13 (1981).
99. r. Wollgiehn, E. Brautigam, B, Schuhmann and D. Erge, Zeitschr. allgem Mikrobiol. 24, 269-279 (1984).
100. D.J. Fischer and A.L Hayes, Crop Protection 3, 177-185 (1984).
101. L.C. Davids and G.C.M. Van den Berg-Velthuis, to be publishe.
102. P.J. Kuhn in: Mode of action of antifungal agents (eds A.P.J. Trinci and J.F. Ryley), pp. 155-183, Cambridge University Press, Cambridge (1984).
103. G.A. White, J.M. Phillips, J.L. Huppitz, b. Witrzens and S.J. Grant, Pestic. Biochem. Physiol. 25, 163-168 (1986).
104. G.A. White and S.G. Georgopoulos, Pestic. Biochem. Physiol. 25, 188-204 (1986).
105. H.D. Sisler and N.N. Ragsdale, Agricultural Chemicals of the Future (BARC Symp. 8), Rowman and Allanheld, Totowa, pp. 175-188 (1985).
106. S. Inoue, T. Uematsu, T. Kato and K. Ueda, Pestic. Sci. 16, 589-598 (1985).
107. M.H. Wheeler, Exp. Mycol. 6, 171-179 (1982).
108. Y. Kubo, K. Suzuki, I. Furusawa and M. Yamamoto, Pestic. Biochem. Physiol. 23, 47-55 (1985).
109. F. Schwinn and H. Geissbllhler, Crop Protection 5, 33-40 (1986).

ثانيا : نظرة متقدمة لفهم كيفية احداث الفعل وتطور المقاومة للمبيدات الفطرية
Advances in understanding fungicidal modes of action and resistance

توضيح وشرح فعل المبيد الفطري من العمليات الطويلة التي تتطلب مجهودات مضنية من قبل – رجالات البيولوجي في الفروع والتخصصات المختلفة. عقلانية قرار بدأ مشروع بحثي في هذا المجال ليس بالامر الواضح وربما يحتاج لتوضيح. الحصول علي معرفة كيف ان المركب يحدث الفعل ليست كافية للالمام بكل الموضوع. حتي هذه اللحظة مازالت ميكانيكية احداث الفعل لعدد من المبيدات الفطرية غير مفهومة تماما ومع هذا لا تمثل هذه الحقيقة جذب وانتباه البحاث. من الواضح ان هذا التوجية يحتاج لدقة شديدة في توجية البحث. التطور السريع لظاهرة مقاومة الفطريات لمبيدات مجموعة benzimidazoles علي سبيل المثال كانت الحافز الكبير للبحث عن كيفية احداث الفعل لهذه المركبات والوقوف علي ميكانيكيات المقاومة. في البداية كان يعتقد ان هذه المركبات سوف تحل عدد من المشاكل في وقاية المزروعات ولكن تطور ظهور السلالات المقاومة في الفطريات المستهدفة كان خطوة للوراء تحتاج لمزيد من الدراسات. من اهداف الدراسة الحالية الوقوف علي اساسيات فعل المبيد الفطري وتطور المقاومة بما يؤدي لتطوير الحصول علي مبيدات فطرية جديدة وافضل. بالرغم من عدم وجود امثلة عن مبيدات فطرية تجارية طورت بناء علي هذا الاقتراب فانه لا يمكن تجاهل ان المعلومات الاساسية عن ميكانيكية فعل مثبطات التخليق الحيوي للاستيرول قد ساهمت فعلا في تقييم مبيدات فطرية مقارنة. البحث في هذا الاتجاه سوف يكتسب ارضية كبيرة ويحقق نتائج مستقبلية باهرة.

هناك هدف اخر وهو ليس اقل اهمية يتمثل في زيادة المعلومات المتاحة عن العمليات الفسيولوجية في الفطريات وسبل وكيفية تنظيمها. لقد اثبتت مثبطات متخصصة انها وسيلة هامة في الكيمياء الحيوية. علي المدي البعيد فان زيادة المعلومات الفسيولوجية عن الفطريات الممرضة للنباتات سوف تساهم في تحقيق فهم افضل عن المرضية pathogenicity. من الصعوبة بمكان التنبؤ بكيفية دخول البحث

العلمي في هذا المجال. ان النظرة المستقبلية عن كيف ان الدراسات الخاصة بمعرفة كيفية احداث الفعل سوف تساهم دون شك في تطوير وسائل افضل لمكافحة الامراض سواء كانت كيميائية او باستخدام النباتات الغنية بالتقنيات الدفاعية تعتبر عامل محرك ومحفز للبحاث بشكل مثير وكبير في استمرار المجهودات البحثية والتطوير من خلال النواحي الجزيئية لفعل المبيد الفطري وتطور المقاومة.

- **كيفية احداث الفعل وتطور المقاومة في مركبات البنزايميدازولات Benzimidazoles**

البنزايميدازول تعمل عن طريق الارتباط بالتوبيولين tubulin وهو عبارة تحت وحدة مزدوجة غير متجانسة heterodimeric للتقنيات الدقيقة التي تمثل وتكون مع الخيوط الوسيطة وخيوط الاكتين المكونات الكبري للهيكل الخلوي وهو الصفة او السمة المميزة للخلية eukaryotic. الارتباط يؤدي الي تثبيط تجمع الايونات الدقيقة وكذلك تختص الانيونات الدقيقة الموجودة قبلا بسبب انها في اتزان ديناميكي مع النيوبيولين. حيث ان وظيفة الانيونات الدقيقة تعمل في عدد كبير من العمليات الخلوية مثل الانقسام الميوزي والميتوزي والانتقال بين الخلوي للجزيئات والجسيمات والمواد العضوية الدقيقة وكذلك في صيانة شكل الخلية فان تثبيط تجمعها يؤدي الي خلل عام في التمثيل الخلوي cell's metabolism نقص قابلية ارتباط الثوبيولين مع البنزيميدازولات تعتبر من الميكانيكيات الهامة للمقاومة التي وجدت في الفطر اسبرجلس نيديولانس وقد اقترح انها نفس الميكانيكية لعدد من الفطريات الممرضة للنباتات. مقاومة للفطر A. nidulans في السلالات المقاومة ترتبط بالتغيرات التركيبية لجزئ الثيوبيولين. سموم الانبون الدقيق تلعب دورا اساسيا في البحوث الخاصة بتركيب الانابيب الدقيقة microtubule ووظائفها. في خلايا الثدييات اتضح ان الكولشيسين والالكالويدز واليودوفيللوتوكسينات و griseofuluin, وحديثا النوكودازول والتاكسول وسائل هامة تمكن من دراسة الانيبيات الدقيقة واشتراكها في العمليات الخلوية. معظم السموم

التقليدية في هذه الانيبات الدقيقة اتضح حديثا انها اظهرت نشاط قليل اذا وجد في الفطريات. المبيدات الفطرية البنزيميدازولات وجدت فعالة كمواد مضادة للانيبات الدقيقة في الفطريات وقد اصبحت ذات اهمية متزايدة في البحوث الخاصة بثيوبيولين الفطر والانيبات الدقيقة. الطفرات التي ادت الي المقاومة للبنزيميد ازولات كانت محدودة في تعريف جينات الثيوبيولين في الفطر A. nidulans والفطر المسبب للعفن. الكثير من المعلومات الحديثة عن ميكانيكية فعل وتطور المقاومة للبنزيميدازولات جاءت من البحوث علي بيولوجية الخلية الفطرية والوراثية الجزيئية. دور البنزيميدازولات في مجالات اخري ثم استعراضها (مرجع١و٢).

توفر مطفرات المقاومة سمحت بعزل وكلونة جينات tubulin والتي عندما تنشأ من سلالة مقاومة يمكن ان تستخدم كمعلم اختياري selectable marker في دراسات التحول (المرجع -٣). التكنيك الاخير الذي تطور سريعا مع الفطريات الخيطية اصبح ذات اهمية متزايدة في دراسة وظائف الجين في الفطريات. عناصر التحول التي تحتوي جزء من تتابع الثيوبيولين استخدمت للتطفير الموضعي المباشر لجينات الثيوبيولين في A. nidulans و S. cervisiae (مرجع ٤ ، ٥). لقد تم تعريف جينات يشفر التحت وحدة B-tubulin للثيوبيولين – المزدوج (او المشطور) وجينان يشفر الالفا تيوبيولين في الفطر A. nidulans (مرجع -٦). واحدة من وظائف جينان البيتا- تيوبيولين تتركز خلال تكوين الكونيديات conidiation والاخري خلال مرحلة النمو الخضري. الاخيرة تستطيع ان تقوم بالوظائف خلال تكوين الكونيديا كذلك في حالة ما اذا كانت الاولي غير نشطة بسبب الطفرية الموضعية المتخصصة. ما اذا كانت جينات الالفا ثيوبيولين ذات وظائف خاصة خلال التطور مازال غير معروف. التعبير التشكيلي عن جينات الثيوبيولين خلال التطور لوحظ ايضا في فطر P. polycephalum (مرجع ٧ ، ٨). في كلا الفطريات S.cerevisiae , S.pombe تم تعريف جين واحد لل B-tubulin واثنان لجينات الالفا تيوبيولين (مرجع ٣ ، ٩-١١) مما يوضح ان عدد جينات التيوبيولين يختلف بين الانواع.

لقد اتضحت الاهمية المباشرة او غير المباشرة للبنزيميدازولات في هذه الدراسات. لا يمكن اجراء عدد من التجارب علي هذه المركبات او الطفرات المقاومة للبنزيميدازولات غير متوفرة. التقدم الذي حدث في الوراثة الجزيئية للتيوبولين في الكائنات النمذجية ادت الي تقديم المجسات porbes التي تمكن من عزل جينات التيوبيولين من الفطريات الممرضة للنباتات عن طريق طرق الدمج القياسي للحامض النووي DNA. متابعة ومقاومة تتابع الحمض الاميني كما تنبأ به من خلال التتابع النيوكلوتيدي للجينات المعزولة من السلالات الحساسة والمقاومة للبنزيميدازولات سوف تعطي معلومات تركيبية عن موقع ارتباط الايميدازولات علي التيوبيولين. المعلومات عن التغيرات الممكنة عند هذا الموقع المحدد للمقاومة قد يفتح الطريق لتصميم حيوي عقلاني للتراكيب الكيميائية التي تمكن من التداخل مع هذه المواقع الارتباطية التي تغيرت. تتابع جينات التيوبيولين من الفطر المقاوم طبيعيا للبنزيميدازولات قد يمكن من تعريف تتابع الحمض الاميني الذي يكون مواقع ارتباط نشطة مما تمكن من تصميم المبيدات الفطرية الجديدة.

بالاضافة الي التغير في مقدرة ارتباط التيوبيولين علي البنزيميدازولات فان فرط ثبات الانيبيات الدقيقة تحدث مقاومة للبنزيميدازولات في الفطر A. nidulans (مرجع ١٢، ١٣). فرط الثبات Hyperstability تسبب كذلك مقاومة للمواد المضادة للانيبيات الجريسيوفولفين والبارا-فلوروفينيل الانين والذي لا يرتبط تركيبيا للبنزيميدازولات ويحفز الحساسية للحرارة علي النمو. الطفرات تحدث او تحث خريطة فرط الثبات لجين ben A وهو واحد من اثنان من جينات تركيب البيتا-تيوبيولين لهذا الفطر. الطفرات الاخري في هذا الجين تحث المقاومة عن طريق التغير في كفاءة الارتباط للبنزيميدازولات. بسبب ان البنزيميدازولات يطلق المطفرات الحساسة للحرارة التي فيها الانيبيات الدقية مفرطة الثبات فانها تظل قادرة علي التداخل مع البيتا-تيوبيولين المحور والا لا يمكن تفسير هذا التاثير. فرط الثبات قد يتاثر بواسطة تغيرات التركيب في الالفا-تيوبيولين التي تحدث وتحث بواسطة طفرات tub A. في

الصنف او النوع البري كانت خلفية طفرات tub A تحدث نقص في ثبات الانيبيات الدقيقة والتي يعبر عنها بفرط الحساسية للبنزيميدازولات والجريسيوفولفين والحساسية للبرودة. هذه الدراسات توضح ان الطفرات في جينات التيوبيولين لا تحث حدوث المقاومة للبنزيميدازولات بناء علي قدرة التغيرات ولكن تحث المقاومة او فرط الحساسية لهذه المركبات التي تعال خلال الثبات المتغير للانيبات الدقيقة.

في A. nidulans تغيرات القابلية الخاصة بالتيوبيولين عادة تحدث مقاومة للبنزيميدازول خلال النمو الخضري. مازالت عملية تكوين الكونيديا حساسية للبنزيميدازولات (مرجع ١٤). الطفرات التي تحدث مقاومة في تكوين الكونيديا تعاني من نقص انواع البيتا-تيوبيولين التي توجد طبيعيا ي السلالات البرية او السلالات المقاومة للبنزيميدازولات بالنظر الي النمو الخضري. الطفرات المقاومة للكونيديات في الفطر A. nidulans تنشأ من تقنية ذات خطوتان كل منهما يتضمن جين بيتا-تيوبيولين متميز.

النتائج التي تحصل عليها مع فطر الاسبرجيلليس نيديولانس ابرزت سؤال مفاده: أي تقنية او تقنيات مقاومة تعمل في الفطريات الممرضة للنبات؟ هل تغيرات المقدرة او القابلية affinity changes تسبب المقاومة او هل فرط حساسية الانيبيات الدقيقة تلعب دورا كذلك؟ (مرجع ١٥ ، ١٦) او هل الميكانيكية مزدوجة الخطوات موجودة؟ علي الرغم من ان هذا تخمين الا ان الثبات المتغير للانيبات الدقيقة قد تفسر زيادة الحساسية في العزلات المقاومة للبنزيميدازولات لفطريات البنسيليوم والجبرلاشيا والمونولينيا والبوترايتس للداي فينيل امين علي درجة الحرارة الواطية (مرجع ١٧ ، ١٨). علي نفس الشق فان المقاومة المشتركة المرتبطة سالبيا للعزلات المقاومة للبنزيميدازولات لفطريات بوترايتس وسركوسبورا والفيوزاريوم والميكوسفيريللا والفينتوريا ضد ن-فينيل كاربامات (مرجع ١٩-٢٣) قد ترجع الي الثبات المتغير للانيبيات الدقيقة عنه مع تغيرات المقدرة العكسية للتيبيولين الي البنيميدازولات و ن-فينيل كاربامات. بالنظر

الي الجهد العملي الهام للمقاومة المشتركة المرتبطة سالبيا يكون من الاهمية والقيمة البحث بتفصيل اكثر زيادة الحساسية للداي فينيل امين ومركبات ف-فينيل كاربامات.

- **مثبطات التخليق الحيوي للاستيرول Inhibitors of sterol biosynthesis**

مثبطات التخليق الحيوي للاستيرول او SBIs حتي هذه اللحظة وبدون شك من اكثر المجموعات التي درست من المبيدات الفطرية. النشاط الواسع لهذه المركبات وتنوع التراكيب الكيميائية كما انها من الاقترابات المستقبلية النسبية بالنظر لتطور المقاومة والتي لاقت اهتمام كبير علي المستوي البحثي الاكاديمي والصناعي. لقد ظهرت العديد من الاصدارات خلال السنوات السابقة الاخيرة. التخليق الحيوي للارجوستيرل وهو الاستيرول الاكبر في معظم الفطريات وهو يتضمن عدد من التفاعلات ويتبع مسارات تتماثل في الكثير او القليل في الكائن الحي المعين. في تغيرات مسار تكوين الاستيرول الخاص بالكائن بواسطة تراكم الاستيرول الوسيطة العادية تنحرف عندئذ الي جانب المسارات لاعطاء استيرولات شاذة. كنتيجة لنظام معقد الاستيرول والذي قد يكون متميز لكائن خاص مما يمكن ان يؤدي الي استنتاجات خاطئة عن موقع التثبيط.

التداخل مع السنيوكروم P450 يؤدي الي تثبيط فقد المثلة التاكسدية لمجاميع ١٤-ميثيل لمستوي وسيط اللانوستيرول وقد قبل بوجة عام كتقنية لفعل عدد من ومركبات الايميدازولات والترايازولات والبيريميدينات والبيرازينات ولكن هناك عدم يقين حول الموقع الدقيق للتداخل الخاص للمورفولين وقد تم حله حديثا (مرجع ٢٨). لقد اتضح ان هذه المركبات مثبطات جيدة ضد انزيم sterol Δ^{14} - reductase وكذلك Δ^{7}-isomerases Δ^{8} ولكن حساسية كل موقع لمركب ما من هذه المجموعة تختلف في الكائنات المختلفة. كمثال فان مركب Tridemorph يثبط isomerase Δ^{7} Δ^{8} في كلا Ustilago maydis , s. cerevisiae ويثبط reducatase فقط في الخميرة. هذا المثال يشير الي فرط التعقيد في تفسير التقنية او

الميكانيكية الفعلية لمثبط التخليق الحيوي للاستيرول وتركز علي الحاجة الي تطور سريع مستقبلي في طريقة التقييم خارج جسم الكائن بما يمكن من تحديد وتقدير نشاط أي مثبط ضد أي خطوة في المسار (مرجع ٢٩ ، ٣٠).

التفسير التفصيلي عن كيفية احداث الفعل لمركبات SBIs غير ممكن في غياب كم هائل من المعلومات المتحصل عليها من البحوث الرئيسية عن التخليق الحيوي للاستيرول (مرجع ٣١). من المدهش ان المركبات SBIs الموجودة ذات الاهمية الزراعية تقع في قسمان فقط تسمي مثبطات انزيمات sterol C-14 demethylnse ومثبطات كلا Δ^{14} – reductase و/او Δ^{7} – isomerases Δ^{8}. ما هو سبب هذا التقسيم؟ هل التثبيط الاختياري لمسار التخليق الحيوي للاستيرول ممكن فقط عند هذه المواقع؟ هل التثبيط عند مواقع اخري اقل تمييزا بالنظر الي الكائنات المستهدفة وغير المستهدفة؟ او هل هي نتيجة لموائمة النشاط لقليل من التراكيب القائدة (مرجع ٣٢) التي تحدث لتتداخل عند هذه المواقع؟ البيانات المتاحة عن كيفية احداث الفعل لمركبات SBIs التجريبية ومركبات SBIs في ادوية الانسان والحيوان ادت الي الاقتراح بوجود مواقع اخري اجبارية في مسار التخليق الحيوي واجبة الوجود (مرجع ٢٥–٢٧ ، ٣٣ ، ٣٤). من التحديات التفسير اللاحق لهذه المواقع الجديدة المستهدفة للمبيدات الفطرية الزراعية. توفر التحليل خارج الجسم in vitro لبعض الانزيمات الخاصة في المسار من المطالب الضرورية في هذا الخصوص. التصميم المؤازر بالحاسب الالي للتراكيب الجديدة بناء علي المعلومات الخاصة بالتداخل بين المركز النشط للانزيم والوسيط الطبيعي والوضع الكمي للتداخل في دراسات الارتباط سوف تكون بمثابة اقتراب اخر. هذه الطرق اثبتت جدواها وفائدتها فعلا في تصميم الحصول علي مثبطات جديدة لخطوة فقد المثلة للكربون -١٤ (مرجع ٣٥ ، ٣٧). المعرفة الاساسية عن التخليق الحيوي للاستيرول في الفطريات سوف تجري قدما وقد تؤدي الي توفير طرق اكثر دقة وحساسية وعقلانية في المستقبل دراسات الوراثة الجزيئية عن الطفرات النافعة في

التخليق الحيوي للاستيرول علي وجة الخصوص سوف تكون ذات قيمة في توصيف تفصيلي للخطوات الاخري في مسار التخليق الحيوي (مرجع ٣٨).

الطريق الذي توقف به SBIs نمو الفطريات الحساسة فعليا مازال قليل الفهم ويحتاج لايضاح. نظام الاستيرول المتغير للاغشية عادة وواضحا ذات تتابعات لتمثيل الخلايا. الاستقرار غير المنتظم للكيتين في الخلايا المعاملة بالـ SBI لعدد من الفطريات (مرجع ٣٩ ، ٤٠) والتغيرات في تركيب الغشاء الداخلي (مرجع ٤١) تعتبر علامات لهذه الاستجابة وقد تؤدي الي موت الخلية. سمية مثبطات C-14 فقد المثللة غير عكسية باضافة الارجوستيرول الخارجي (مرجع-٢٦) والذي يوضح انه بالاضافة الي استنزاف ارجوستيرول الاغشية توجد ميكانيكيات اضافية تؤدي الي موت الخلية. لقد اجريت دراسة متانية مقارنة علي SBIs مختلفة واظهرت ما اذا كانت هذه الظاهرة تحدث مع كل انواع SBIs. اذا لم تكن فان وجود ميكانيكيات اضافية للفعل مع بعض مركبات SBIs يجب ان تؤخذ في الاعتبار.

مركبات SBIs تمثل بواسطة كلا خلايا الفطر والنبات والتي تؤثر علي ادائها في مكافحة المرض. لقد حدث تقدم كبير في شرح وتفسير مختلف نظم الانهيار (مرجع ٤٢ ، ٤٥). في بعض الحالات فان تنشيط الجزئ الاصلي ضروري لاحداث النشاط والفاعلية ولكن لا يمكن التصميم. مصير وسلوك ومال كل مركب SBI يختلف مع كل نبات وكل فطر ويتطلب مجهودات بحث كثيرة للحصول علي صورة كاملة عن العلاقات بين التمثيل والفاعلية لمجموعة SBI. مركبات SBI الجديدة سوف تواجة هذه المشكلة في نواحي تكاليف التطوير. المقاومة ضد مركبات SBIs والتي يسهل حدوثها مع سلالات الفطر في المعمل ينظر اليها الان علي انها خفض في الحساسية (خاصة في البياض الدقيقي) ضد عدد من مثبطات ك١٤- فقد المثللة (مرجع ٤٦-٥٠). فاعلية ونشاط المورفولين فينبروبيومورف ضد السلالات المعنية لم تنخفض. ميكانيكية المقاومة في فطر البياض الدقيقي للشعير ضد مركبات الترايازولات بحث ودرس حديثا (المرجع ٥١) ولكنة صادف مشاكل تقنية وفنية كثيرة تسببت بواسطة الطبيعة الحيوية

الغذائية للكائن الحي. لقد اظهرت هذه الدراسة ان كونيديا هذا الفطر لا تحتوي علي استيرولات ميثيلية علي الكربون-١٤ حتي مع جمع الكونيديا من العزلات النامية علي النباتات المعاملة بالترايادييمينول. من الواضح ان التخليق الحيوي للاستيرول في فطريات البياض الدقيقي تتبع مسارات متميزة. مطلوب مثل هذه الدراسات بشكل عاجل لامتداد المعرفة عن تقنيات المقاومة والتي درست جيدا مع الطفرات علي الكائنات المستهدفة وغير المستهدفة في المعمل. ميكانيكية التدفق التي تعتمد علي الطاقة وصفت في البداية كتقنية للمقاومة ضد فيناريمول Fenarimol في الفطر A.nidulans (مرجع -٥٢) وكذلك يبدو انها تعمل في طفرات المقاومة لفطريات اخري بما فيها الكائنات المستهدفة وضد مركبات SBIs الاخري (مرجع-٥٣). امكانية تاثير ميكانيكية التدفق بواسطة مثبطات انتاج الطاقة قد يكون لها تتابعات عملية هامة وقيمتها كنظام للتفرقة بين كفاءة المركبات كمنشطات فعالة لمركبات SBIs قد نوقشت (المراجع ٥٤، ٥٥).

في البنسيليوم ايتاليكم الذي يسبب عفن ثمار الموالح فان مستوي المقاومة الخاص بالطفرات التي تبرز تقنية الانفراد لم تؤدي الي فقد مكافحة المرض بواسطة الايمازاليل عندما تعامل الثمار بالجرعات الموصفة قبلا (المرجع -٥٤). مع الجرعات الواطية كان الايمازاليل اقل فاعلية ضد السلالات المقاومة عن السلالات البرية. لقد استخدم الايمازاليل لسنوات عديدة لمكافحة هذا المرض ولم تسجل حالات فشل في المكافحة. لقد ادي ذلك الي الاقتراح انه مع هذا الفطر فان المقاومة المعتمدة علي تقنية التدفق لا يمكن ان تزيد عن المستوي الذي يسبب المشاكل او ان موائمة هذه الطفرات يقل بدرجة شديدة بما لا يمكن من انتشارها في المجموع. حتي الان فان المقاومة لمركبات SBIs لم تؤدي الي مواقف حرجة كما حدث مع البنزيميدازولات والفينيل اميدات. المستوي القليل نسبيا من المقاومة وغياب المقاومة المشتركة لمثبطات عدم المثلة في الكربون ك-١٤ ومثبطات Δ^{14} -reductase و/او $\Delta 7$ -isomerase Δ^{8} وربما نقص وقلة كفاءة السلالات المقاومة جميعا ساهمت في هذه الصورة المناسبة نسبيا. لكن السؤال

يطرح نفسه عن استمرارية هذا الوضع. الاستخدام الزائد لمركبات SBIs مع نفس طريق احداث الفعل ضد كثير من الامراض علي محصول واحد قد ينظم التوازن. الفاعلية المتناقصة لمركبات SBIs ضد فطريات البياض الدقيقي في القرعيات (مرجع ٥٠ ، ٥٧) بعد تكرار المعاملة موثقة جيدا و تستوعب الحذر.

- **كيفية احداث الفعل لمركبات Dicarboximides**

بالرغم من توفر ثروة من المعلومات عن تاثيرات دايكروبوكسي اميدات علي العمليات الحيوية الخلوية في الفطريات (مرجع-٥٨) فان تقنية الفعل الاولي لم تحسم وتفسر بعد. التاثيرات المختلفة التي لوحظت تشمل التاثيرات الوراثية مثل عدم - فقد الاتصال non-disjunction والتاثيرات علي وظيفة غشاء الخلية وتخليق جدار الخلية والتي توضح انه في بعض الحالات يتاثر الهيكل الخلوي للخلية. الدراسات المقارنة مع عدد من هذه المركبات والسيتوكلاسين A وهو مثبط متخصص لتكوين خيط الاكتين وقد ادي ذلك الي بروز فكرة ان هذه العملية قد تكون هي الهدف الاولي (مرجع ٥٩). لقد كانت هذه الفكرة في حاجة الي تعضيد من خلال مزيد من الاختبارات ولم يكن ذلك صعبا من وجهة التوسع السريع في المعلومات المتاحة عن التركيب والكيمياء الحيوية والفسيولوجي والوراثة الجزيئية للهيكل الخلوي ومكوناته.

المقاومة للدايكربوكسيميدات ادي الي فشل مكافحة المرض النباتي في عدد من الحالات (المرجع -٦٠) مما تطلب ادخال وتنفيذ استراتيجيات معقدة لمكافحة الامراض اساسا بسبب غياب مركبات اخري فعالة ومعقولة. المقاومة في العزلات الحلقية اظهرت مستوي متوسط بالمقارنة بالمستوي العالي من المقاومة الذي تم تحفيزة وتحقيقة في العمل. في العادة يصاحب المقاومة معدلات نمو واطية واقل وفرة في التجرثم. العديد من العزلات الحلقية والطفرات التي يتحصل عليها في المعمل اضافة تظهر حساسية عالية للقيمة الاسموزية لوسط النمو. قد تحدث استثناءات حيث ان العزلات الخاصة بالكائن غير المستهدف نيروسبورا كراسا الذي امكن الحصول علية وهو يدمج المقاومة العالية مع حساسية واطية للاسموزية وتجرثم ممتاز (مرجع ٦١).

لقد فتح هذا الكشف مجالا لاقتراب الوراثة الجزيئية لدراسة هذه الظاهرة. عزل وتوصيف جين الاسموزية في السلالات المقاومة للدايكربوكسيميد والحساسية الاسموزية قد تؤدي الي اكتشاف موقع مستهدف اولي لهذه المجموعة من المبيدات الفطرية.

- **كيفية احداث فعل مركبات الفينيل اميدات Phenylamides**

في السنوات الاربعة الاخيرة حدث تقدم كبير في اتجاه تفسير تقنية فعل الفينيل اميدات. التاثيرات المبكرة علي تخليق الحامض النووي يجب ان ترتبط بتثبيط تخليق الحامض النووي "الرنا RNA" الريبوسومي (المراجع ٦٢-٦٩). بالاضافة الي ذلك وجد تاثير علي وظيفة الغشاء معبرا عنه بتثبيط امتصاص (3H) uridine مع مركب benalaxyl وعدد من مبيدات الحشائش المرتبطة من مجموعة الفينيل اميد عند التركيزات العالية (مراجع ٦٣ ، ٧٠ ، ٧١). الاسهام من الميكانيكية الاخيرة في مكافة المرض قد تكون محددة للغاية حيث ان البينالاكسيل لم يظهر فعالية افضل ضد السلالات المقاومة للفينيل اميد عن الميتالكسيل سيبرفيورام والاوكساديكسيل ولو انهما متساويان في التاثير علي امتصاص (3H) uridine في كلا السلالات المقاومة والحساسية (مرجع-٧٠). الدراسات علي النواة المعزولة من السلالات الحساسة والمقاومة اظهرت ان نشاط البوليمريز الداخلي للحامض النووي "الرنا RNA" حدث له تثبيط متباين بواسطة الفينيل اميدات. نشاط نويات السلالات المقاومة كانت غير حساسة تماما (الطفرات المعملية لفطر الفيتوفثورا) او تاثيرات بشكل بسيط فقط (العزلة الحلقية للفينوفثورا اينفستانس) مع المقاومة مع السلالات الحساسة. هذا عضد فكرة ان المقاومة تبني علي التغير عند الموقع المستهدف. دراسات الارتباط اكدت ان موقع ارتباط الفينيل اميد في السلالات المقاومة له قابلية قليلة جدا للميتالكسيل حيث ان قيم ثوابت التفرق كما قدرت بواسطة ترشيح جيل سيفاديكس G25 لمستخلصات الميسليوم الخالية من الخلايا بعد التحضين مع (14C) او (3H) metalaxyl كانت في مرتبة ٠,٠١ -

٠,٢ ميكرومول للسلالات الحساسة للفينيل اميد (مرجع ٧٢). من المثير للدهشة معرفة أي التغيرات التركيبية في الموقع المستهدف للفينيل اميد هي المسئولة عن التغير في المقدرة علي الارتباط. هذه المعلومة ذات اهمية في تمثيل التداخل للفينيل اميدات مع الموقع المستهدف. هذا قد يفيد في اعادة تصميم تراكيب الفينيل اميد او حتي في تصميم التراكيب الجديدة تماما القادرة علي التداخل مع الموقع الذي تغير.

لتحقيق هذا الهدف يكون من الضروري اجراء دراسات مكثفة عن عزل وتوصيف بروتين الارتباط في الخطوة الاولي. هذا الاقتراب سوف يؤدي للحصول علي تفاصيل عديدة عن تنظيم تخليق RNA والتي مازالت غير معروفة. المعلومات عن التداخل الجزيئي بين الفينيل اميدات والموقع المستهدف وبدون شك سوف تساهم في الفهم الافضل لتنظيم تخليق Rrna. بمجرد توصيف بروتين الارتباط يصبح في الامكان عزل الجين المسئول عن تركيبها والذي يفتح مجال بحثي مكثف. تيسر الجين الذي يحمل شفرة تتحكم في مقاومة الفينيل اميد سوف يقدم لعلماء الوراثة الجزيئية بمعلم اختياري يمكن غرسة في ناقلات التحول التركيبي للفطر التابع لل pernosporales. في البحوث المستقبلية عن العلاقات بين العائل والممرض فان الاتجاه الاخير سوف يكون باستخدام الاجهزة في تعريف الجينات الفطرية التي توصف المرضية واو عدم العنفوانية. استخدام جين التركيب الذي يوصف بروتين ارتباط الفينيل اميد كمجس يصبح في الامكان تعريف الجينات المتماثلة في العديد من الفطريات الاخري. هذا سوف يعطي صورة عن كيفية تخليق Rrna في الفطريات. البروتينات المتماثلة مع بروتين (ارتباط الفينيل اميد ولكنها تعاني من نقص خاصية الارتباط قد توجد في الفطريات المقاومة طبيعيا للفينيل اميدات. توصيف هذا الوضع قد يؤدي الي الحصول علي تراكيب كيميائية جديدة قادرة علي التداخل مع تخليق rRNA في هذه الفطريات وكذلك في المبيدات الفطرية المقابلة. البحوث في هذا الاتجاه اصبحت ذات جدوي فنية وتقنية في الوقت الراهن وكل ما هو مطلوب من الصناعة ومتخذي قرارات الخطط البحثية الاكاديمية هو توفير الميزانيات المطلوبة والمناخ العلمي المشجع والمحفز.

▪ كيفية احداث فعل المبيدات الفطرية من

مجموعة الكاربوكسي اميدات Carboxamides

ميكانيكية احداث الفعل للكاربوكسي اميدات معروفة جيدا وبشكل نسبي وقد نشرت مرجعيا في السنوات الاخيرة (مرجع ٧٣). حيث انها مثبطات متخصصة لاكسدة السكسينات succinate oxidation علي مستوي معقد الميتوكوندريا II (سكسينات – يوبي تويونو ريدكتاز) فانها تكون مفيدة جدا في البحوث الاساسية عن هذه العملية. توصيف موقع الارتباط في قلب الحيوان اظهر المعقد II ان العديد من مكونات المعقد تشترك في ارتباط الكاربوكسي اميد. المكونات الفردية من المعقد لا ترتبط مما يوضح ان الموقع ينشأ نتيجة لتغيرات في التناسق التي تحفز في البروتينات عند تكوين المعقد. داخل المعقد فان الببتيدات العديدة CH-3 , CH-4 تشترك بشكل دقيق ومحدد في الارتباط المتخصص للمثبطات.

لقد افترض بوجة عام انه في الفطريات الحساسة فان تثبيط اكسدة السكسينات يعال ايضا بالارتباط عند مستوي مشابة في ميتوكوندريا الفطر ولو ان البيانات في هذا الخصوص مازالت قاصرة. البحوث الاساسية في المجال الاخير بطئ بسبب ان خبراء وظيفة الميتوكوندريا يفضلون نظم الثدييات كاهداف بحثية لنفس السبب فان الصفات الفسيولوجية والوراثية في الفطر اسبرجيلليس بنديولانس المقاوم للكاربوكسي اميد والموصفة جيدا مازالت عير مفهومة جيدا علي المستوي الجزيئي. ليس معروفا ما اذا كانت الطفرات التي تحث نقص حساسية معقد السكسينات ديهيدروجينيز للكاركسي اميدات تؤثر علي تركيب جزئ الانزيم او مكونات الببتيد للمعقد II. التطورات الحديثة في المناورة الوراثية لهذه الفطريات قد تغير بشكل كبير ومعنوي الوضع والرؤي في السنوات القليلة القادمة. نظم التحول الفعالة سوف تصبح متوفرة بما يسمح بعزل وكلونة الجينات المشتركة في المقاومة. توصيف وعزل وكلونة الجينات وتتابعها ومع المقارنة بالجينات التي تشفر المكونات الاخري لمعقد الثدييات II سوف يوضح تشابة وعدم تشابة. كلا البحوث الاساسية عن وظائف الميتوكوندريا في الفطريات وكذلك

البحوث التطبيقية عن فعل الكاربوكسي اميد والمقاومة تستهدف تصميم تراكيب جديدة وسوف تستفيد من هذه الدراسات. العديد من البيانات تجمعت فعلا عن العلاقات بين التركيب والفاعلية بين المبيدات الفطرية من الكاربوكسي اميد ومعقد سكسينات ديهيدروجينيز من السلالات البرية وذات ظفرات المقاومة في فطريات U.maydis , A.nidulans (مراجع ٧٤ ، ٧٥). هذه البيانات مع تلك الخاصة ببناء موقع الارتباط سوف توضح كيف ان الكاربوكسي اميد ينطبق في موقع الارتباط كما انها سوف تفيد في تعريف مناطق جزئ المثبط وموقع الارتباط المشترك في التداخل.

- **مثبطات التخليق الحيوي للميلانين Inhibitors of melanin biosynthesis**

مثبطات التخليق الحيوي للميلانين (MBIs) التي اثبتت فاعلية في مكافحة مرض لفحة الارز التي يسببها الفطر Pyricularia oryzea جذب انتباه العديد من البحاث. لقد برزت ميكانيكية جديدة لاحداث الفعل تعتمد علي مفهوم مكافحة المرض عن طريق التداخل مع عملية العدوي وعدم مقدرة المركبات المشتركة في تثبيط النمو في بيئة الاجار وكل ذلك سوف يساهم كثيرا في هذا التوجة العام. التراي سيكلوزول Tricyclazole واحد من اول هذه المثبطات (MBIs) التي طورت ومن ثم دخلت في العديد من الدراسات المكثفة. مركبات MBIs تقوم بتعطيل كفاءة ومقدرة انابيب الامتصاص appressoria في اختراق والنفاذ من جدر بشرة النبات الميلانينية عن طريق التداخل مع ميلانية جدر الانابيب الامتصاصية (المرجع ٧٦). يتم منع الميلانية melanization بواسطة تثبيط خاص لتحول ١و٣و٨-تراي هيدروكسي نافثالين الي الفيرميلون وكذلك ١و٣و٦و٨-تتراهيدروكسي نافثالين الي سكيتالون scutalone في مسار البولي كيتيد. مركبات MBIs ذات تراكيب كيميائية متنوعة. لقد اقترحت تركيبات اساسية مطلوبة لاحداث فعل ونشاط هذه المثبطات (المرجع ٧٧). الدراسات الاساسية علي ميلانية الفطر مع الطفرات ناقصة الميلانين للفطريات , P.oryzae V.dahliae مفيدة جدا في تفسير ميكانيكية احداث الفعل للتراي سيكلازول. هذه

الطفرات تماثل من الناحية الفينولوجية النوع البري المعامل بالتراي سيكلازول وكذلك تعاني من عيب وراثي في مسار التخليق الحيوي للميلانين عند الموقع الذي يعطل بالتراي سيكلازول في النوع البري. كذلك ساعدت الدراسات علي التراي سيكلازول في تفسير مسار التخليق الحيوي للميلانين. الكيمياء الحيوية للتفاعلات المختلفة مازالت في الكثير منها غير معروف (مرجع ٧٨). النشاط الانزيمي الذي يثبط بمركبات MBIs يعتمد علي NADPH ولكن مازال هناك نقص في البيانات.

المثبطات MBIs ذات مجال ضيق في مكافحة الامراض النباتية. الاستخدام الفعلي لهذه المركبات في الوقت الراهن محدود في مكافحة مرض لفحة الارز ولو ان تثبط الاختراق والنفاذية لوحظ مع فطريات اخري في النظم التجريبية (مرجع ٧٩). من المعروف ان كلا القوي الميكانيكية والنشاط الانزيمي تشترك في النفاذية من الكيوتيكل وجدار الخلية. حيث ان القوي الميكيانيكية تتطلب تركيب جدار خلية حاد لانابيب الامتصاص فان اختيارية MBIs ضد لفحة الارز قد ترتبط بدور نسبي هام للقوي الميكانيكية في عملية اختراق فطر اللفحة. مع فطريات اخري لها انابيب امتصاص ميلانية ولكن اختراقها اقل حساسية للمثبطات MBIs يكون النشاط الانزيمي اكثر اهمية. التخليق الحيوي للميلانين يحدث خلال عدد من الخطوات اثنان منها تتضمن تفاعلات اختزال يحدث لها تثبيط بمركبات MBIs المعروفة. التفاعلات الانزيمية لازالة الماء dehydration لا تثبط كما اتضح من التحليلات خارج جسم الفطر مع استخدام خلايا متجانسة (مرجع ٧٨). الغربلة في مضادات التمثيل antimetabolites باستخدام هذا النظام من التحليل يعتبر من الاقترابات التي تحدد ما اذا كانت خطوة ازالة الماء يمكن ان تثبط ايضا بما قد يؤدي للحصول علي تراكيب جديدة لمثبطات MBIs جديدة. ان تسير ووجود طفرات ناقصة الميلانين سوف تسمح كذلك بالعمل علي اقترابات الوراثة الجزيئية وتفسير ما يحدث في مسار التخليق الحيوي للميلانين كهدف للمبيدات الفطرية الجديدة.

REFERENCES

1. N.R Morris. Exp Mycology 10. 77-82 (1986)
2 L C. Davidse. Ann Rev. Phytopathol. 24. 43-65 (1986).
3. H J. Orbach. E.B Porro and C. Yanofsky. Mol C&ll Biol 6.2452-2461 (1986)
4. N.F. Neff, J.H. Thomas, P. Grisafi and D. Botstein, Cell 33, 211-219 (1983).
5 G.S May J Gambino. J.A WeaLherbee and N R Morris. J Cell Biol 101 712-719 (1985)
6. J.A. Weat-herbee and N.R. Morris. J. Biol Chem. 259, 15452-15459 (1984).
7. T.G Burland, T. Schedl. K. Gull and W.F. Dove. G&nctics 10S. 123-141 (1964).
8. T. Schedl. J. Owens, W.F. Dove and T.G Burland, Genetics 108. 143-164 (1984)
9. F.J Schatz and D. Botstein. J Cell Biochem Suppl. 9C. 111 (1985)
10. T. Toda. Y Adachi. Y. Hiraoka and M Yanagida. Cell 37. 233-242 (3984)
11. Y Hiraoka, T. Toda and M. Yanagida. Cell 39. 349-358 (1984).
12 B.R Oakley and N.R. Morris, Cell 24. 837-U45 (1981).
13 J. Gambino. L.C. Bergen and N..R Morris. J. Cell Biol 99. 830-838 (1984)
14. J A Weatherbee. G.S May, J. Gambino and N.R. Morris. J. Cell Bid. 101. 706-711 (1985)
15. L C. Davidse and W Flach, J. Cell Biol. 72, 174-193 (1977).
16 C. Gessier, D. Sozzi and H. Kern, Ber. Schweiz. Bot. Ges. 90, 45-54 (1980). 37. D A Rosenberger and F W. Meyer, PhytopJthol-u:ry 75, 74-79 "(T985).
18. M.S. Sharom and L V Edgingcon, Can. J. Plant Pathol. 7, 389-394 (1985).
19 P. Leroux and M. Gredt. BCPC Monograph 31. A43-446 (1985)
20. T. Kato. K Suzuki. J Tokahashi and K. Kamoshita. J. Pe:sEicide Sci 9. 489-495 (1984).
21. G.L. Bateman. C. Smith, M.F. Creighcon, K.Y Li and D.W Hoilomon. Trans Br Myc Soc. 85, 335-338 (1985).
22. N.Q.R. Nathaniels, K Wilson and J.T. FleLcher. Ann. appl. Biol 107, 151-154 (1985)
23. H. Ishii, Y. Varnase and J. Dekkcr, BCPC Munopraph 31 , 323-3-io (1985)
24 Contributors to the Symposium on Ergoscerol Biosynthesis Inhibitors, Pestic. Sgi 15. 40-96, 133-220, 268-323 (1984).
25. P. Leroux and P. Bienveniste, BCPC Monograph 31, 67-78 (1985).
26. H.D, Sisler and N.N. Ragsdale, in: Mode of action of anCifungal aRencs (eds A.P.J.. Trinci and J.F. Ryley), pp 258-282. Cambridge University Press. Cambridge (1984).
27. D. Berg, ACS Symposium Series 304, 25-51 (1986).
28. R I Baloch. E.I-. Mercer. T.E Wiggins and B C Baldwin. Phytochemis try 23. 2219-2226 (1984)
29. P Gadher. E.I Mercer. B.C Waldwin and I.E Wiggins. Pescic. Diochem Phys 19. 1-10 (1983)
30. L G Copping. R.J Birchmore. K Weight and D H Godson. Pestic Sci 15. 280-284 (1984)
31. E.I Mercer. Pestic. Sci. 15. 133-155 (1984).
32 K.H. Buchel. ACS Symposium Series 304 1-23 (1986)
33. D. Berg. W. Kranier. E Rugel., K.-Il. Iiuchcl. G. Hollniwood. M. Plempsel and H Scheinpflug. Br Crop Prof. Conf. 1984, 887-892 (1984).
34. A.C. Oehlslager, R.ti. Angus. A.M. Pierce, H.D. Pierce and R. Shrinivasan. BiochemijCry 23, 3582-3589 (1984).
35. A.F. Marchington. 10th Tnt Congr PI. Prot. 1983. 201-208 (1983).
36. T.E Wiggins and B C Baldwin. pjjsclc. Sci. 15. 206-209 (1984)
37. H. Van den Bossche. W Lauwers. G Willemsens. P. Marichal. F Comelissen and W. Cools, Pestic. Sci. 15. 188-189 (1984).
38 D.J King. A. Wiscman. D.E. Kelly and S.L. Kelly. Curr Genet. 10 261-267 (1985)
39. A Kerkenaar and D Barug. Pestic Sci 15. 199-205 (1984)
40. A Kerkenaar J M van Rossum. G G Versluis and J.W Marsman. Pestic Sci 15. 177-187 (1984)
41 S Hippe. Pestic Sci 15. 210-214 (1984)..

42 M Gasztonyi and G. Josepovits, Pestic. Sci. 15, 48-55 (1984).
43. A.H.B. Deas, T. dark and G.A. Carter, Pestic. Sci. 15, 63-70 (1984).
44. A.H.3. Deas, T. dark and G.A. Carter. Pestic Sci. 15. 71-77 (1984).
45. A H.B. Deas. Pestic. Sci. 17, 69-70 0986).
46 M.S. Wolfe, Bull. OEPP/EPPO Bull. 15. 451-457 (1985).
47. H. Buchenauer and K.H. Hellwald, Bull. OEPP/EPPO Bull 15, 459-466 (1985).
48 D.W. Hollomon, T. Locke and M. Proven, Bull. OEPP/EPPO Bull. 15, 467-471 (1985).
49. M A de Waard. E M C Kipp, N M Hom and J G M Van Nistelrooy, Neth J PX Path 92. 21-32 (1986)
50. H.T.A.M. Schepers, Neth. J. Pl. Path. 91, 105-118 (1985).
51. D W Hollomon and R.T.S. Loeffler, 8th Keinhardsbrunn Syrfrp Systemic Fungicides and Antifungal Compounds, in press (1986).
52. M A de Waard and J G.M Van Nistelrooy, Pestic. Biochem. Physiol 13, 255-266 (1980).
53. M.A. de Waard and J.G.M. Van Nistelrooy, Neth. J. Pl. Path. 90_, 143-153 (1984).
54. M.A. de Waard and J.G.M. Van Nisteirooy, Pestic. Sci. 13, 279-286 (1982),
55. M A. de Waard and J.G.M. Van Nistelrooy, Pestic. ScT~ 15, 56-62 (1984).
56 M.A de Waard. H Groeneweg and J.G.M. van Nisteirooy. Neth J Pl. P^th 88. 99-112 0982)
57. F Huggenberger, M.A. CoUins and G. Skylakakis. Crop Protection 3. 137-149 (1984).
58 P. Leroux and R Fritz, in; Mode of actionof ancifunggi agents (eds A.F.J. Trinci and J F Ryley). pp 207-237. Cambridge University Press, Cambridge (1984).
59. T. Kato. in Pesticide chemistry, human welfare and the environment (eds J. Miyaniot.0. P.C Keamy, P Doyle and T. Fujita). vol. 3. pp. !53-157. Pergamon. Oxford (1983).
60. P. Leroux and M. Clerjeaux, Crop Protection 4, 137-160 (1985)
61. M. Grindle and W Temple, Tr. Br. Myc. Soc. 84, 369-372 (1985).
62. L.C. Davidse. in. Mode of act ion of an t i fun gal agents (eds A P.J. Trinci and J.F. Rylcy), pp 239-255, Cambridge University Press, Cambridge (1984).
63. L C Davidse. O.C.M Gerritsiaa and G.C.M. Velthuis. Pestic Biochem. Fhysiol 21. 301-308 (1984)
64 L.C. Davidse. A.E. Hofman and G.C.M. Velthuis, Exn. Mycology 7, 344-361 (1983).
65 D.J. Fisher and A.L. Hayes. Pestic Sci '3. 330-339 (1982).
66 A Kerkenaar. Pestic. Biochem Physiol 16 1-13 (1981). 67* R. Wollgichn, E. Brautigam, B Schuhniann and D. Erge, Zeitschr. allgem. Mikrobiol. 24. 269-279 (1984).
68. D.J Fischer and A.L. Hayes. Crop Protection 3, 177-185 (1984) 69' K.Y Kang and J.W. Eckert. 8th Rcinhardsbrunn Syinp Sys temic Fungicides and Antifungal Compounds. in press (1986)
70 L.C Davidse. 8th Reinhardsbrunn Symp. Systemic Fungicides and Antifungal Compounds, in press (1986).
71. D.J. Fischer and A.L. Hayes, Crop Protection 4, 501-510 (1985).
72 L.C. Davidse and G C.M Van den Berg-Velthuis, to be published
73 P.J. Kuhn. in: Mode of action of annifungal agents (eds A.P.J. Trinci and J.F.Ryley)» pp 155-183. Cambridge University Press',Cambridge^T9'84).
74. G.A. White. J M PhiUips. J.L. Huppitz, B. Witrzens and S.J Grant, Pestic. Biochem. Physiol. 25, 163-368 (1986).
75 G A. White and S.G. Georgopoulos, Pestic. Biochem. Physiol. 25, 188-204 (1986).
76. H.D. Sisler and N.N. Ragadale. A ric-iiJ. t u r n I Ch g m i cats o f the Future (U ARC Symn . 8), Rowman and AUanheld, Totowa, pp. 175-188 (1985).
77. S. Inoue, T. Uematsu, T. Kato and K. Ueda, Pestic. Sci. 16. 589-598 (1985).
78. M.H. Wheeler, Exp. Mycol. 6, 171-179 (1982). 79. Y. Kubo. K. Suzuki, I. Furusawa and M. Yamamoco, Pestic. Biochem. Physiol. 23, 47-55 (1985).
80. F. Schwinn and H. Geissbuhler, Crop Protection 5, 33-40 (1986).

ثالثا : نظرة متقدمة نحو فهم كيفية احداث الفعل في مبيدات الحشائش

Advances in understanding herbicide modes of action

لقد حدث تقدم كبير في فهم كيفية احداث فعل مبيدات الحشائش في السنوات الاخيرة. هذا التقدم لم يكن قاصرا علي اضافة مبيدات حشائش جديدة لهذه الترسانة الضخمة واضافة وتعريف مواضع مستهدفة جديدة لهذه النوعية من المبيدات ولكن تجمعت معلومات كثيرة عن كيفية احداث فعل هذه المركبات ذات التراكيب المتميزة. المبيدات الحشائشية الجديدة ذات المواقع المستهدفة في مسارات التخليق الحيوي للحامض الاميني خطت بتركيز في الدراسات والمشروعات البحثية. كيفية احداث الفعل للعديد من مبيدات الحشائش graminicides قد بدأت بالتواكب مع احداث فعل مضادات التسمم الخاصة بها antidotes. لقد تحقق تقدم كبير جدا في فهم موقع ارتباط مثبطات النظام الضوئي photosystem II. في هذا المقام سوف نشير الي التقدم الحديث في الاهداف اسيتوهيدروكسي اسيدسنسز والنظام الضوئي II. كذلك سوف نشير الي فرضية جديدة للفعل الجزيئي لمضادات التسمم وبعض مبيدات الحشائش التي تتاثر بهذة المضادات للتسمم.

- **تخليق الحامض الاميني ذو السلسلة المتفرعة Branched chain**

من بين مبيدات الحشائش التي تثبط تخليق الاحماض الامينية المختلفة مركبات سلفونيل يوريا والايميدازولينون وهي تكون اضافة في غاية الاهمية لهذا الاقتراب (جدول ٦-٣). الانزيم الحساس اسيتوهيدروكسي اسيد سينسيز (AHAS و EC4.4.3.18) والذي يبدأ مسارات التخليق للاحماض الامينية ذات السلسلة المتفرعة الفالين ، الليوسين ، الايزوليوسين ذات حساسية خاصة لتراكيب السلفونيل يوريا ولكنة حساس ايضا للتثبيط الرجعي بواسطة L.valine ومشتق الفالين المسمي ن-فثالين-الفلين انيليد (المرجع ٤). في سلاسل ايميدازولينون يكون التركيز المطلوب لاحداث ٥٠% تثبيط للانزيم المعزول ١٠٠ وحتي ١٠٠٠ مرة اعلي من دلك المطلوب في

المزارع الخلوية او النبات الملامس. بينما التثبيط في الداخل in vivo بواسطة كلا السلفونيل يوريا والايميدازولينونات يمكن ان ينعكس كلية بواسطة اضافة الفالين او الليوسين او الايزوليوسين (مراجع ٢، ٣، ٥، ٦). من التفسيرات الممكنة لهذا الكشف الهام والتناقص ما يتمثل في التثبيط عند مواقع التنظيم والتي حدث لها تلف جزئ او فقدت خلال عزل الانزيم.

تثبيط الانزيم من النوع البطئ بشكل غير عادي (جدول ٦-٤) ويتمثل حركيات ذات مرحلتين biphasis kinetics. معدل الارتباط المحكم البطئ يعتمد علي وجود البيروفات (مرجع ٧، ٨). التثبيط يكون عكس وغير تنافسي معا حيث انه لا يضاد بواسطة اشتراك التفاعل الانزيمي للبيروفات او TPP و FAD (المرجع ٣، ٧). هذه الخصائص تتفق مع التنبؤ من النوع الالوستراتي allosteric كما اقترح قبلا مع التناقضات مع الايميدازولينونات. معظم العمل الانزيمي اجري مع انزيمات البكتريا اسيتولاكتات سينسيز (ALs) I , II , III من السالمونيلا تايفيموريوم (ALs I , II) والايشيريشيا كولاي (ALs I , III) (مراجع ٧، ٨). من هذه الانزيمات ALs I والذي نفضل استخدام البيروفات غير حساس بالمرة. بينما يوجد انزيم واحد في النباتات والذي يحفز بكفاءة تحول كلا البيروفات والالفا-كيتو بيوتيرات وهو تحت سيطرة الالوستراتية.

جدول (٦-٤): مثبطات الاسيتوهيدروكسي اسيد سينيسز (مرجع ١-٤)

Group / Compound	Structure	I_{50} (µM)
Sulfonylurea compounds		0.01 - 0.1
Chlorsulfuron (ref. 1,2)	(2-chlorophenyl)-SO_2-NH-CO-NH-(triazine with OCH_3, CH_3)	0.02
Imidazolinones		1.0 - 10
Imazaquin (ref. 3)	quinoline-COOH with imidazolinone ring (CH_3, $CH(CH_3)_2$, H-N, =O)	0.8
Other (ref. 4)		-
N-Phthalyl-L-valine anilide	phthalimide N-CH(CH(CH_3)_2)-CO-NH-phenyl	2.3
L-Valine	NH_2-CH($CH(CH_3)_2$)-COOH	20,000

جدول (٦-٥): صفات وخصائص التثبيط والارتباط للسلفونيل يوريا والايميدازولينات التي تؤثر علي اسيتوهيدروكسي اسيد سينسيز (AHAS).

نوع ارتباط بطئ	**٣٠-٩٠ دقيقة للتثبيط الكامل (I50 انخفضت من ٦٦٠ الي ٦٥ نانومول في ٩٠ دقيقة**
معدل الارتباط المحكم	عالي في وجود البيروفات بالعامل ١٠
عكسي التفاعل	انفراد بطئ خلال ترشيح الجيل
غير تنافسي	الواستراتي allosteric
التناقص (داخل/خارج)	ايميدازولينونات (I50 ٣-١٠ نانومول في الخارج / ١-١٠ ميكرومول في الخارج)
الفقد بالطفرات	غير متخصص مع مجموعة المبيدات الحشائشية (ظاهرة عبور المقاومة)
انزيمات غير حساسة	اسيتولاكتات سنسيز البكتيري

وجود ALSI البكتيري غير الحساس مع غيرها من المعلومات الموجودة في الجدول (٦-٤) توضح ان الفعل التثبيطي بتوجية مباشر ناحية السيطرة الالوستراتية وليس في اتجاه مركز التحفيز. لقد عرف كذلك عدد كبير من طفرات عدم الحساسية/المقاومة التي فيها ALS/AHAS متغير. الجدول (٦-٥) يعطي مثال تحصل عليه بالانتخاب مع الاميدازولينونات. من الاهمية البالغة ان تغير الانزيم الحاصل كان مع المقاومة المشتركة مع السلفونيل يوريا. في سلاسل مركبات الاميدازولينونات فان المشتق المستشعر بمشتق L-Valine والفالين نفسه (جدول٦-٥) ادي الي الاقتراح بحدوث تثبيط عند مواقع التنظيم حيث تاثيرات المقاومة المشتركة لوحظت مع السلفونيل يوريا كما اقترحت مرة اخري ولكنها لم تتاكد من ان كل المثبطات الموضحة في الجدول (٦-٣) تتداخل مع مقدرة وكفاءة تنظيم الانزيم. التراكيب واسعة التنوع للمثبط تتطلب موضع ارتباط pleiotropic وهي الظاهرة غير الشائعة مع مجاميع مبيدات الحشائش الاخري.

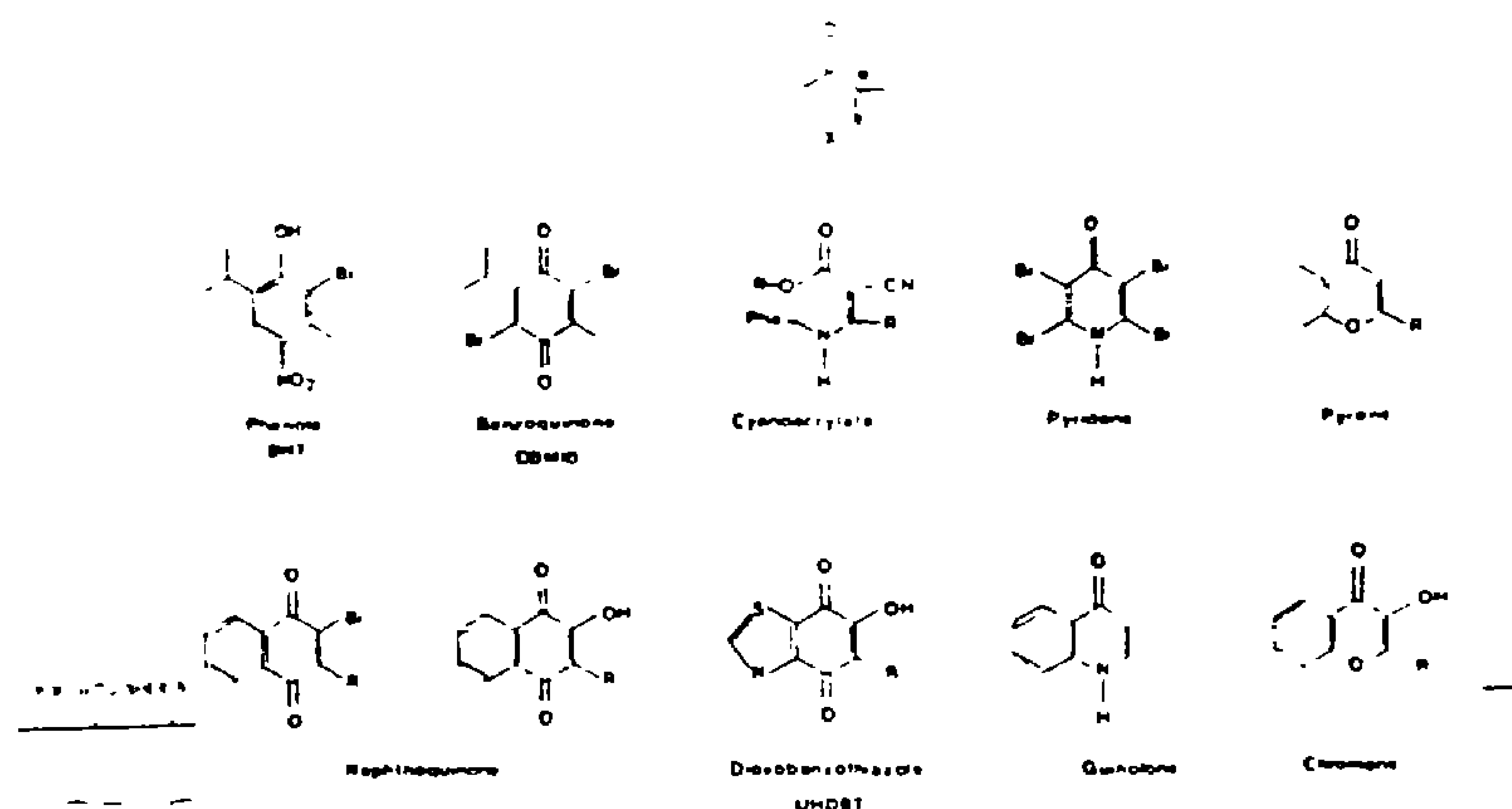
من اكثر العمليات الفسيولوجية حساسية بعد المعاملة بالكلورسلفيرون في خارج الكائن هي دورة الخلية الانتقالية M ← G2 وثانيا S ← G1 (مرجع ٩، ١٠). من العمليات البيوكيميائية شديدة الحساسية في الداخل في مجاميع مبيدات الحشائش هو تخليق الحامض النووي "الدنا DNA". من الامور المثيرة وفي نفس الوقت فان تخليق البروتين الكلي لا يتاثر. تثبيط تخليق RNA في الدورة الخاصة للخلية اقترحت كتتابع اولي في داخل الكائن كتثبيط AHAS.

جدول (٦-٦): تثبيط استيوهيدروكسي اسيد سينسيز من الذرة الحساس (WT) والمقاوم (XA 17).

مجموعة مبيد الحشائش	التركيز الذي يحدث ٥٠% تثبيط I50		عامل المقاومة
	WT	XA 17	
سلفونيل يوريا	٠,٠١ ميكرومول	٠,٣ ميكرومول	٣٠
ايميدازولينونات	١-١٠ ميكرومول	٣-٣٠ ميكرومول	٣٠٠٠

- **مبيدات الحشائش مع النظام الضوئي II : Photosystem II herbicides**

عدد كبير من مبيدات الحشائش تتداخل مع جانب المستقبل للنظام الضوئي(II). بالاضافة الي مبيدات الحشائش من مجموعة اليوريا المعروفة جيدا مثل الترايازيين والترايازينون والانيليد واليوراسيل او التركيب المشابة والقسم الثاني من مثبطات PSII تم الحصول عليها. تحت هذه المجموعة توجد مركبات الفينول المعروفة (دينوسيب، ايوكسينيل) والهيدروكسي كوينولين -ن-اوكسيد ولكن ايضا المجموعة الحديثة المميزة والموضحة للبنزو والنافثوكيتونات للبيرونات والكرومونات والبيريدونات والسيانو اكريلات. بعض التراكيب الكيميائية من المجموعة الثانية موضحة في الشكل (٦-٢)

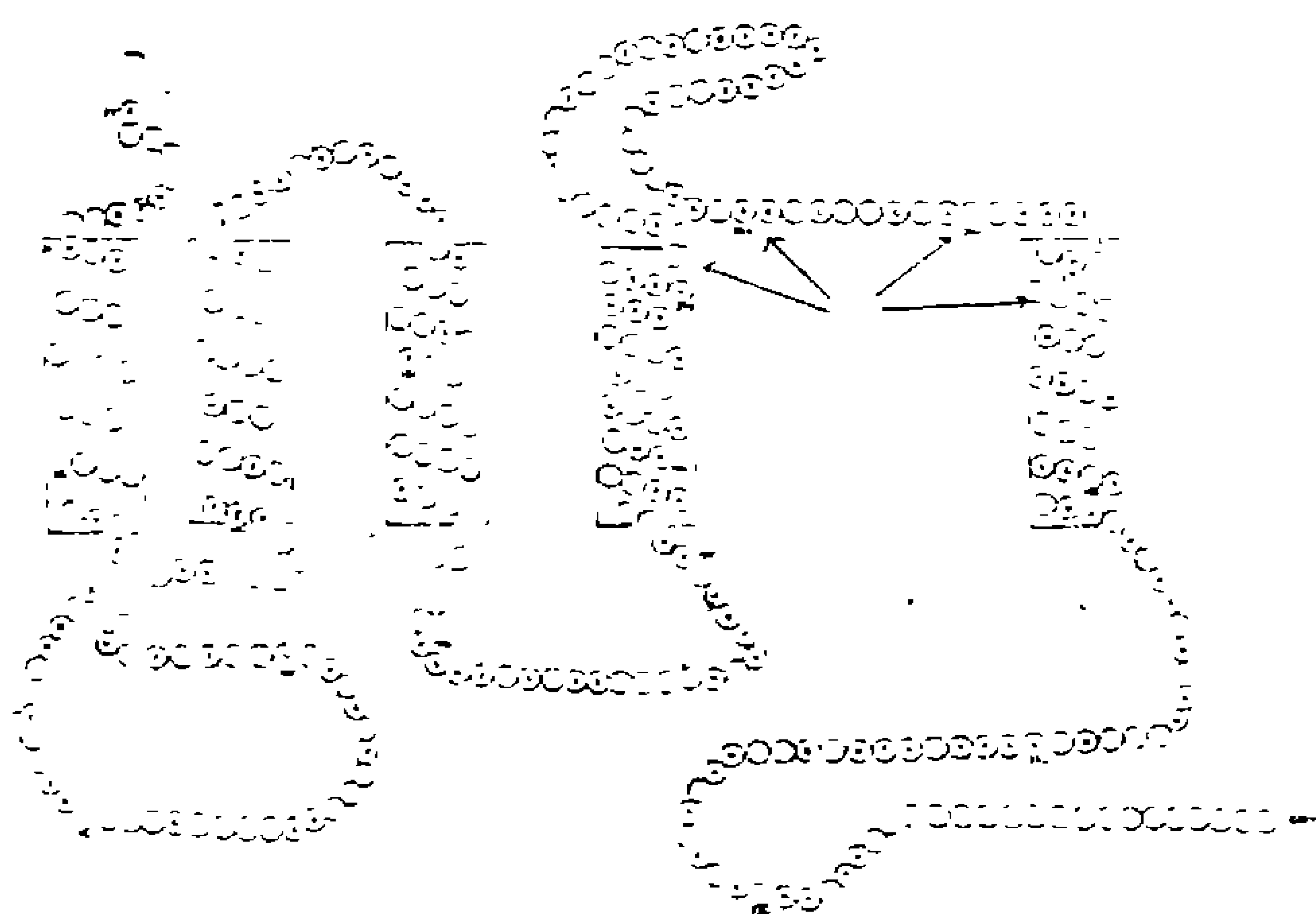


شكل (٦-٢): التراكيب الكيمياتية الاساسية لمثبطات النوع الثاني الذي يعطل ويوقف بشكل فعال انتقال الكترون التخليق الضوئي للنظام الضوئي II.

مقارنة التركيب الكيميائي والفعل البيولوجي (هنا : تثبيط النظام الضوئي II) اعطي معلومات تفصيلية عن العناصر الضرورية في جزيئات مبيد الحشائش المختلفة (مرجع١٤) وكذلك عن ابعاد الارتباط اللائق (مرجع١٥). اظهرت العلاقة QSAR حجم وموضح الاحلالات والمعايير الالكترونية والاستراتية وتوزيع الشحنات علي الذرات الضرورية المشتركة في الارتباط (مرجع١٦). توزيع الشحنات في المجاميع المختلفة الاساسية لنظام PS II لمبيدات الحشائش التي تمثلها الديورون والترايازين علي جانب واحد والفينولات والكيتونات والبيريدونات والبيرونات علي الجانب الاخر كانت علي التوالي موجبة او سالبة في الوضع الالفا α- position للكربونيل مقترحا شحنة تعويضية مختلفة لهذا الموضع في الهدف (مرجع١٧).

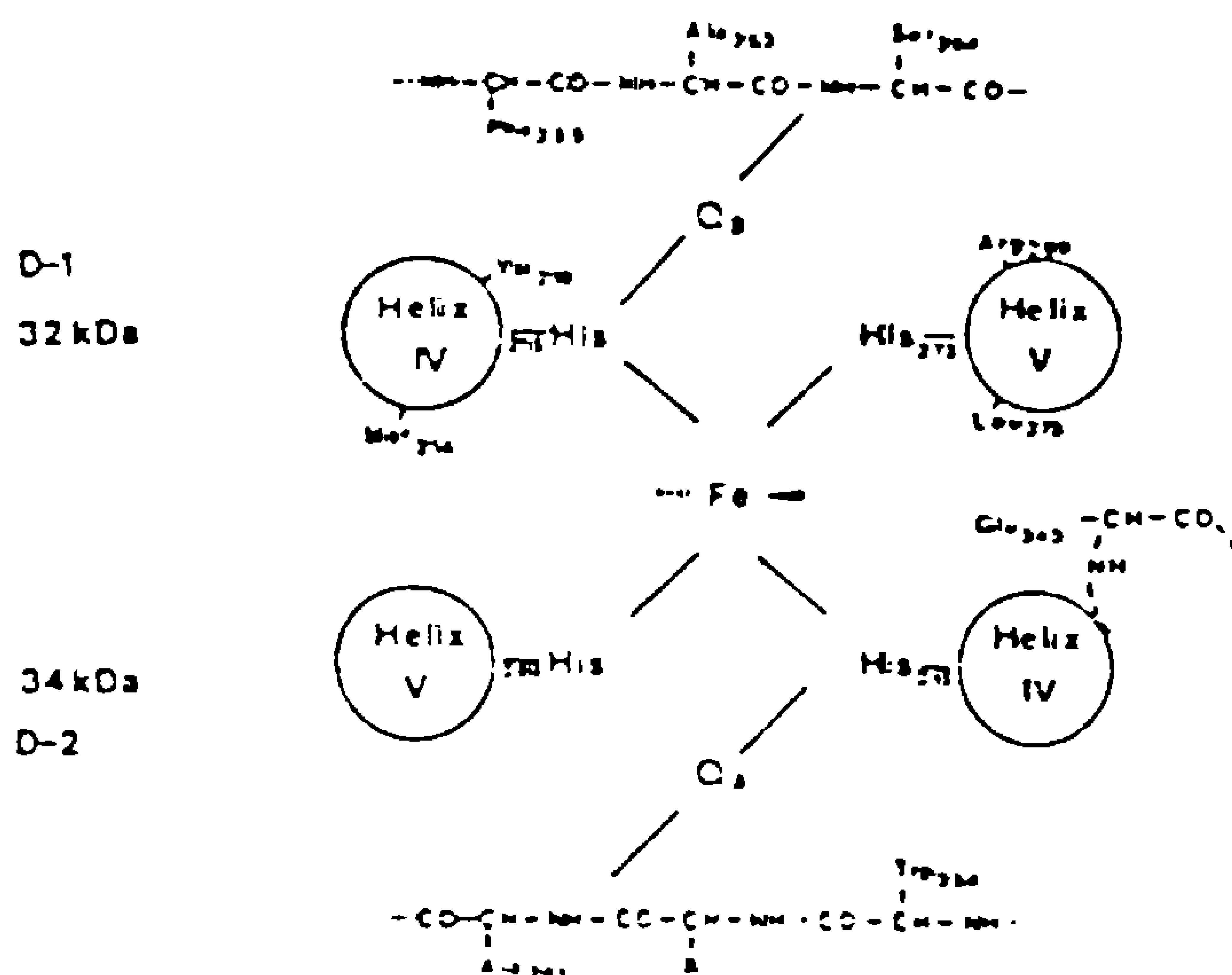
التعريف والوصف التفصيلي للموقع المستهدف الدقيق اصبح ممكنا الان بسبب الخطوط المختلفة والمستقلة للبحث (١٧-I) والتي برزت (الشكل ٦-٣، ٦-٤). (I) تعريف الموقع المستهدف عند النظام الضزئي PS II كتحت وحدة بولي ببتيد ٣٢ كيلودالتون كان ممكنا بواسطة تعليم القابلية الضوئية بالمبيدات الحشرية المعلمة اشعاعيا (مرجع١٨). تعليم القابلية الضوئية ضيقت من التتابع الجزئي للحمض الاميني للببتيد العديد الذي يشترك ارتباط مبيد الحشائش (المرجع ١٩). *(II) مزيد من الاحماض الامينية المتخصصة تشترك في ارتباط مبيدات الحشائش يتحصل عليها بواسطة تتابع

DNA للجينات الخاصة بالبولي ببتيد ٣٢ KDa في النباتات المقاومة لمبيد الحشائش (مراجع ٢٠-٢٣). في هذا الطريق تم تعريف السيرين والفينيل الانين والفالين والليوسين في البولي ببتيد المرتبط. *(III) لقد وجد او خلص ان ارجينين خاص قد يكون جزء من الارتباط علي الارضية النظرية (مرجع٢٤). *(IV) كيفية احداث الفعل لمبيدات الحشائش هذه يتمثل في احلال مستقبل الالكترون البلاستوكوينون الطبيعي للنظام الضوئي PS 11 (مرجع٢٥)، المعلومات عن ارتباط الكوينون بواسطة الهستيدنيات لفقد ذرة حديد توفر بواسطة EXAF (مرجع٢٦) وهذه تكون وثيقة الصلة كذلك بارتباط مبيد الحشائش. *(V). تحليل دليل المسار المائي Hydropathy لتتابع الحمض الاميني للبولي ببتيد ٣٢ kDa ادي الي الاقتراح بانثناءات هذا البروتين خلال الغشاء في خمسة من الاهليج – الفا خماسي الببتيد العديد (مرجع٢٧) (الشكل ٦-٣). *(VI) تجانس تحت الوحدة ٣٢ kDa للنظام الضوئي PS 11 لتحت وحدات مركز تفاعل التخليق الضوئي البكتيري استخدمت في تعضيد التنبؤ بالانثناءات. تركيب اشعة اكس للنظام المبكر البكتيري ادي في النهاية للحصول علي ابعاد تفصيلية عن الاحماض الامينية في ارتباط الكوينون (مرجع ٢٨ ، ٢٩).



شكل (٦-٣): انثناءات بولي ببتيد ارتباط مبيد الحشائش في النظام الضوئي PS 11 خلال الغشاء. الاسهم توضح مخلفات الحمض الاميني الذي تغير في النباتات المقاومة لمبيد الحشائش.

من هذه البيانات امكن الحصول علي تفاصيل حول الكوينون الذي يحدث له احلال تنافسي بواسطة المبيد الحشائشي (الشكل ٦-٤). يوضح الشكل كباري ايدروجينية لمجاميع الكربونيل لاحماض امينية خاصة (هيستدين ٢١٥، سيرين ٢٦٤) والتداخل مع بقايا الفينيل (فينيل ٢٥٥) والارجينين (ارجينين arg ٢٦٩) تحت وفوق المبيد الحشري وعقبات استراتية بواسطة بعض السلاسل الجانبية الكارهة للماء (met ٢١٥، val ٢١٩، leu ٢٧٥). نموذج كهذا وفي هذه المرحلة موضح فعلا عند مستوي الانجستروم ابعاد والتفاعلات الكيميائية لمبيدات الحشائش في الارتباط الملائم وكيف ان هذه توجة في البروتين المستهدف.



شكل (٦-٤): توجية ارتباط البلاستوكوينونات A , B (QA and QB) في تحت وحدتان من النظام الضوئي ١١ . D-1 يمثل بروتين ارتباط جيد الحشائش 32 Kda

- **مضادات التسمم ومبيدات الحشائش النجيلية Antidotes and graminicides**

التقارير الحديثة جدا اوضحت اشتراك انزيمات المونواكسجينيز (الذي كان يسمي سابقا الاكسجينسيز خليطة الوظائف mixed function oxygenases) في الفعل المضاد للتسمم بمبيد الحشائش. لقد وجدت مضادات مختلفة عديدة لزيادة انشطة وكفاءة

المونو اكسجينيسز (المرجع٣٠) وقد وجد ان بعض مضادات التسمم الكلورو استياميدات تعمل كمنشطات للمبيدات الحشرية مثل البيرونيل بتوكسيد (PBO) مما ادي الي الاقتراح بانها قد تعمل كذلك كمثبطات للمونو اكسيجينيز (مرجع٣١). عند مقارنة وعمل تكامل لهذه النتائج الجديدة مع المعلومات القديمة عن فعل مضادات التسمم وكذلك المبيدات الحشائشية التي يتم تامينها بشدة باستخدام مضادات التسمم (كلورو استياميدات ، الثيول كاربامات) يمكن ملاحظة بعض التشابة المثير للانتباه. حصر هذه التاثيرات وثيقة الصلة مع هذه المناقشة مدونة في الجدول (٦-٦) مع مضادات مبيد الحشائش دايكلورميد ، نافثاليك انهيدريد (NA) ، Cyometrinil والفلورازول لتركيب مبيدات الحشائش في مجموعة الكلور استياميدات والثيول كاربامات وكذلك لمثبطات المونو اكسجينيز ABT , PBO (١-امينو بنزوترايازول). مركب ABT الذي يعمل كوسيط انتحار لانزيم المونو اكسجينيز (المرجع٣٢) اتضح انه يعمل كمنشط لمبيد الحشائش عن طريق تثبيط الانهيار (مرجع٣٣) علي نسق ما يحدثة البيرونيل بتوكسيد PBO في الحشرات. من النواحي المثيرة جدا ملاحظة انه ليس فقط الكلورواستاميدات والثيول كاربامات (مرجع٣٤) والتي قد تعمل عن طريق تثبيط انزيمات الاكسدة mfo (مرجع٣٥ ، ٣٦) ولكن مثبطات المونو اكسجينيز ABT , PBO قد تعمل كمضادات تسمم او ترياق لمبيد الحشائش في نظام الاختبار الخاص. هذا النظام هو قطع جذور الشوفان في الضوء او في الظلام كما هو واضح في الشكل (٦-٥ ، ٦-٦) وكذلك في جدول (٦-٧) وفي الدراسة المرجعية الحديثة (مرجع ٣٦). من وجهة نظر التشابهات التي وصفت قبلا بين مبيدات الحشائش ومضادات التسمم لهذه المبيدات ومثبطات المونو اكسجينيز ABT . PBO وصفت فرضية مفادها ان كل المركبات الموجودة في الجدول (٦-٧) تعمل من خلال التداخل مع انزيمات المونو اكسجينيز.

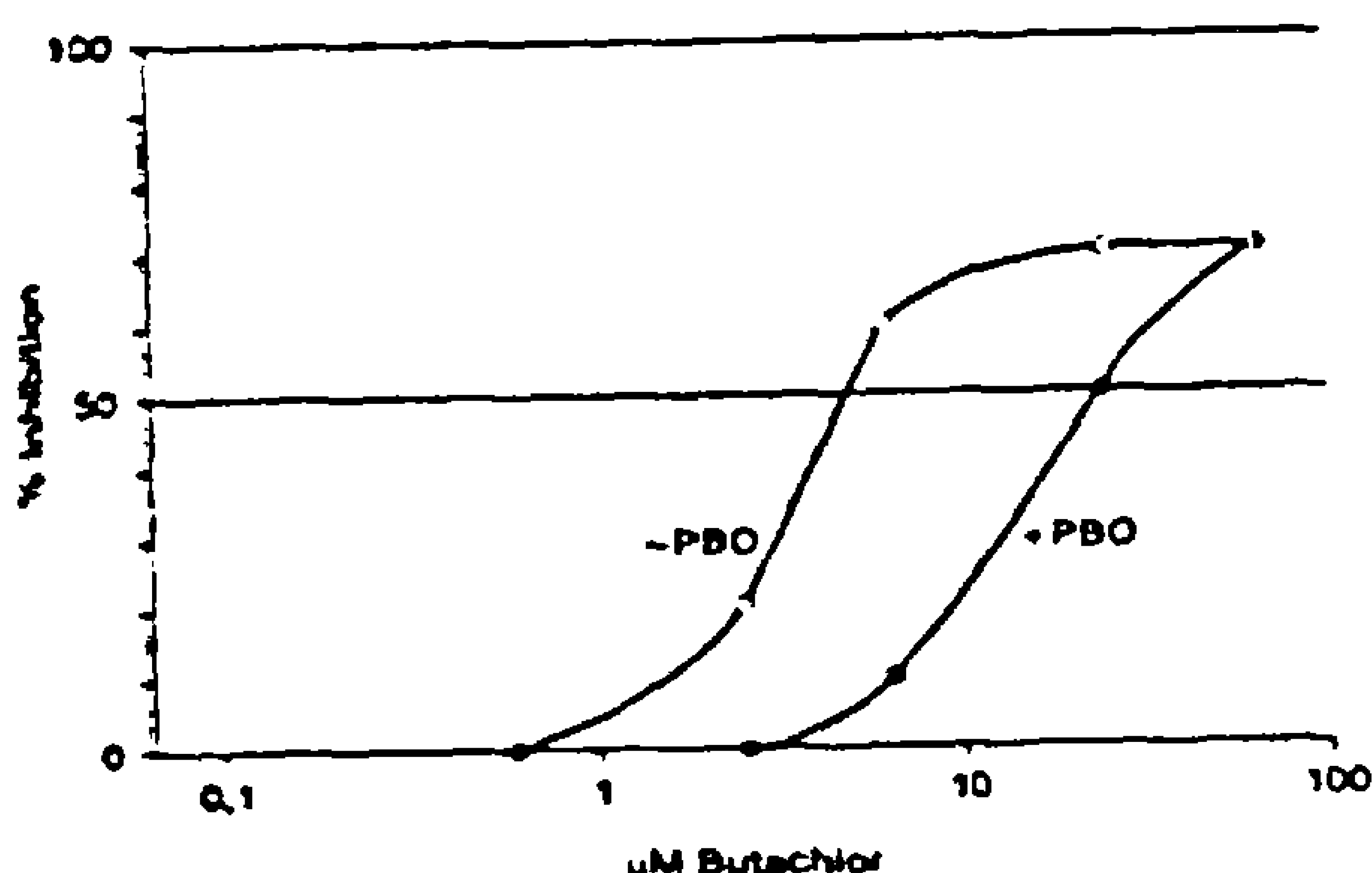
جدول (٦- ٠): الاستجابة لمضادات السمم بمبيدات الحشائش ومبيدات المقابلة ومثبطات المونو اكسجينيز. + = استجابة موجبة علي الاقل في نظام واحد، - = استجابة سلبية او عدم وجود استجابة ، ؟ = عدم توفر بيانات.

Compound / Group	H.	A.	S.	M.	G.	T.	O.
Dichlormid	-	+	?	?	+	+	+
Naphthalic anhydride	-	+	?	?	-	+	+
Cyometrinil	-	+	+	?	-	+	+
Flurazole	-	+	+	?	+	+	?
Chlorozcetamides	+	+	+	+	+	+	?
Thiolcarbamates	+	+	?	+	+	+	?
Piperonyl butoxide	-	+	+	+	+	?	?
1-Aminobenzotriazole	(+)	+	?	+	+	?	?

H. = herbicidal activity	الفعل الابادي ضد الحشائش
A. = herbicidal antidoting	مضادات تسمم المبيدات الحشائشية
S. = insecticidal synergism	تنشيط الفعل الابادي علي الحشرات
M.= monooxygenase inhibition in plants or insects	تثبيط mfo في الحشرات والنباتات
G. = glutathione increase in corn, oats, or soybean	زيادة الجلوتاثيون
T. = glutathione-s-transferase increase in corn	زيادة جلوتاثيون ترانسفيريز
O. = monooxygenase increase in corn and wheat	زيادة مونو اوكسوجينيز



شكل ٦-٥): اجزاء جذور الشوفان بعد ٤ ايام في الظلام (غير معامل)



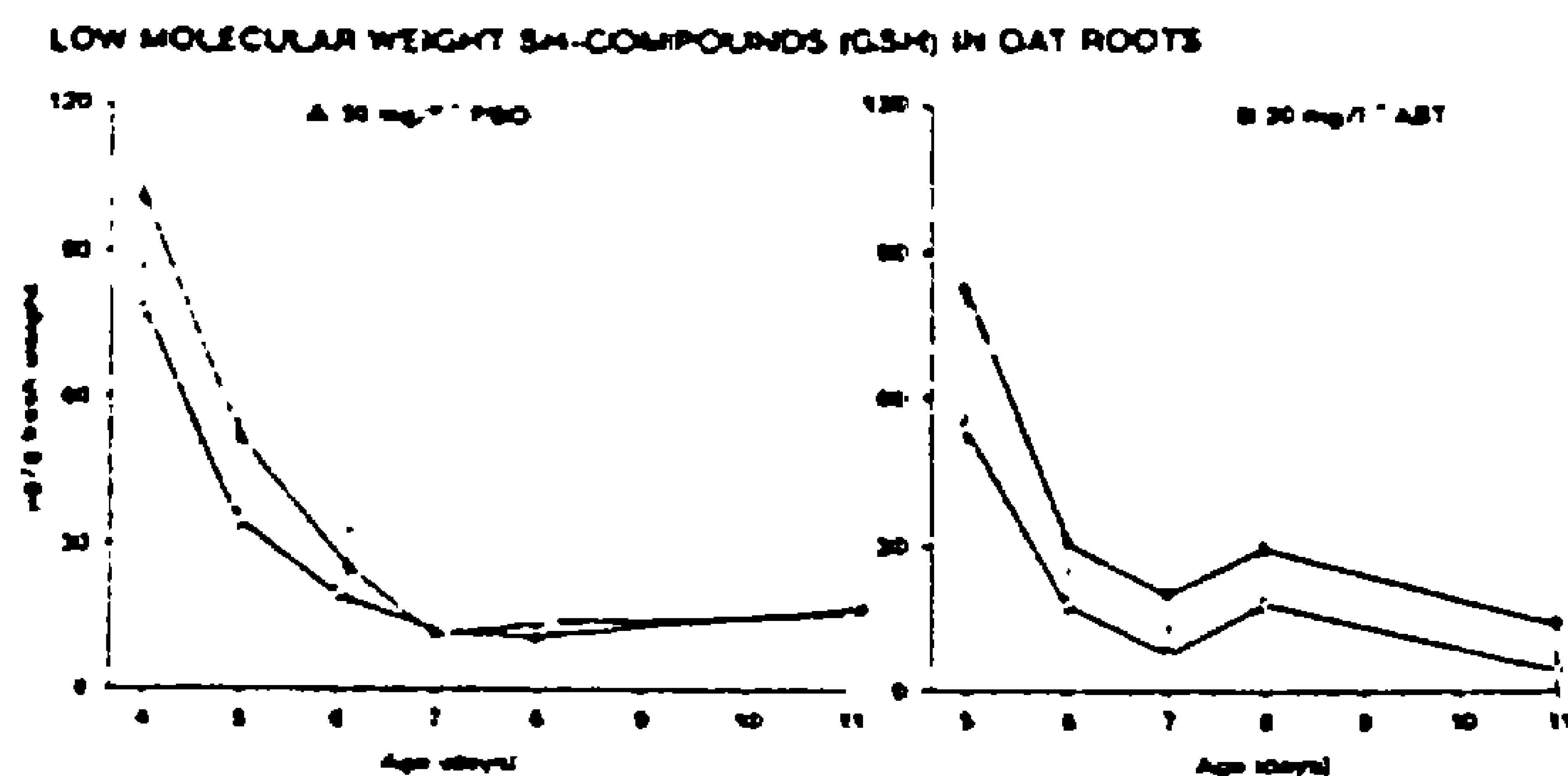
شكل (٦-٦): قطع جذور الشوفان بعد ٤ ايام في الظلام وتاثرها البيتاكلور في وجود (٥-٥) او غياب (٥-٥) ٥٠ مللجم ١^-١ بيرونيل بتوكسيد.

لتعضيد هذه الفرضية فان استجابات الجلوتايثون ونظام المونواكسجينيز بعد المعاملة بالمثبطات مدونة كذلك في الجدول (٤-٦). حيث ان زيادة نشاط الجلوتاثيون -اس-ترانسفيريز ظاهرة عامة جدا فان زيادة محتوي الجلوتاثيون (GSH) لا يحدث مع كل المركبات المختبرة (مرجع٣٧). كذلك فان زيادة GSH وجد فقط في القليل من الانواع النباتية واساسا في الذرة الذي هو عالي الاستجابة لفعل مضادات التسمم. من المثير للدهشة ان ABT , PBO كلاهما يزيد محتوي GSH في الشوفان(الشكل ٦-٧) والتي تؤمن لحظيا فعل عدد من مبيدات الحشائش (الجدول ٦-٧). بينما زيادة GSH صغيرة نسبيا ولا يكون كافية لتفسير التاثير المؤمن Safening effect. التاثير المؤمن لوحظ كذلك مع مبيد الحشائش الجديد في حقول الارز المسمي ميفيناسيت mefenacet (مرجع ٣٦،٣٩) والذي له طريقة احداث فعل مشابة للكلورو اسيتاميدات. من اهم النتائج التي تحصل عليها زيادة المونو اكسجينيز الذي لوحظ بعد المعاملة بمضاد التسمم (مرجع٣٠). في الحالة المشار اليها كانت زيادة المونو اكسجينيز ضئيلة للغاية كاثار بواسطة فعل تضاد التسمم ضد مبيدات الحشائش من السلفونيل يوريا والتي تنهار بسرعة بواسطة زيادة نشاط المونو اكسجينيز.

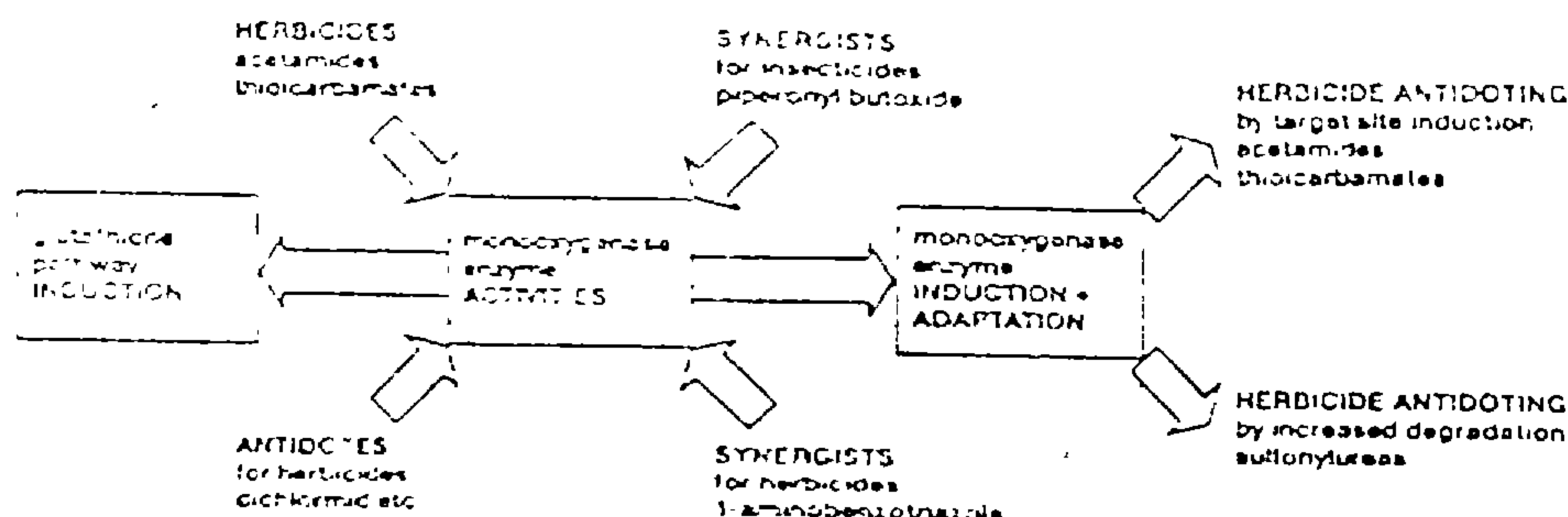
النواحي المختلفة للفرضيات الموضوعة ملخصة في الشكل (٦-٨). المثبطات المختلفة لانزيمات المونو اكسجينير محل الاعتبار قد تؤثر علي هيدروكسلة حلقة المبيد الحشري (PBO) او مبيد الحشائش (ABT) ومن ثم تنشيط فعل المبيد الحشري او الحشائش. توجد تراكيب اخري قد تثبط الهيدروكسلة في تخليق معقد الاحماض الدهنية والشموع او/و في تخليق نظم الحلقة المعقدة مثل حامض الجبريلليك (مضادات تسمم ومبيدات حشائش). من الواضح ان النبات المعامل اذا استمر في البقاء يمكن ان يتفاعل بزيادة نظام الجلوتاثيون ونظام المونو اكسجينيز. تحفيز المونو اكسجينيز بعد تثبيط المونو اكسجينسز معروف جيدا وهي ظاهرة شائعة في الحيوانات والحشرات (مرجع٤٠). النباتات قد تستجيب بعبور متشابة ومن ثم تؤدي الي زيادة التكسير والتاثيرات المضادة للتسمم كما هو الحال مع مجموعة السلفونيل يوريا (مرجع٣٠). بينما لا توجد او يوجد قليل من الادلة عن زيادة تكسير مبيد الحشائش في مجاميع الكلورو اسيتاميد والثيول كاربامات (مرجع٣٧). لقد اقترح انه في هذه الحالات فان الزيادة وربما تغير التخصصية للمواقع المستهدفة لمبيد الحشائش مونو اكسجينيز تؤدي الي تحمل عالي ضد الحشائش بعد المعاملة بمضادات التسمم. يوجد موقف مقارن في الطفرات المقاومة او التي تتحمل مبيد الحشائش حيث يؤدي تضاعف الجين (مثل الجلونوسينات) او ادخال محفز اكثر فاعلية (مثل الجليفوسات) الي زيادة تعبير الانزيم المستهدف.

جدول (٦-٨): انعكاس تثبيط الجذور في قطع الشوفان بواسطة البيرونيل بتوكسيد(PBO) و١-امينوبنزوترايازول (ABT) عند ٥٠ مللجم لتر-١. مقارنة بالاشكال (٦-٥ ، ٦-٦).

مبيد الحشائش	التثبيط النصفي I50 للجذور (ميكرومول)		
	المقارنة	PBO	ABT
الاكلور	٤,٠	٢٥١	١٦
بيتا كلور	٥,٠	٢٥	٥٠
CDOA	٠,٤	٣,٤	١,٣
مينو لاكلور	١,٣	١٥,٨	٢,٥
برو باكلور	١,٦	١٠٠	١٦
دياليت	١٥,٨	٢٠٠	١٦
تراي الليت	١٢,٦	١٠٠	١٣
ميفاناسيت	٠,١	١,٠	٠,٣



شكل (٦-٧): مركبات -SH ذات الوزن الجزيئ المنخفض (الاكبر GSH) في جذور نباتات المقارنة والمعاملة (مرجع ٣٨). الانحرافات القياسية معبر عنها بالخطوط الراسية (٥-٥ مقارنة و*-* ABT ٢٠ مللجم لتر-١، *-* PBO ٥٠ مللجم لتر-١).



شكل (٦-٨): التثبيط والاستجابات المقترحة لانزيمات المونو اكسجينيز بعد المعاملة باقسام مختلفة من المثبطات.

لقد اقترح ان التراكيب الكيميائية التي تحاكي جزئ مبيد الحشائش دون ان يكون لها نشاط ابادي ضد الحشائش قد تكون مؤهلة ان تصبح مضادات تسمم ضد المبيد الذي تحاكية (مرجع٤١). مع الفرضية الحالية بان الثيول كاربامات والكلورواسيتاميدات (مرجع٤١) يمكن ان تصبح مضادات تسمم. هذا الاقتراح يمكن ان يوضح كما يلي: مبيد الحشائش او التراكيب المشابهة يمكن ان تتغير كي تصبح مضادات تسمم ضد مبيد الحشائش اذا :

أ- اذا كان التركيب بتداخل مع انزيمات المونواكسجينيز.

ب-مبيد الحشائش المؤمن قد ينهار بواسطة المونواكسجينيز او يؤثر علي انزيم المونواكسجينيز.

REFERENCES

1 R.S Chaleff and C.J Mauvais. Science 224. 1443-1445 (1984)
2 T B Ray. Plant Physiol 75. 827-831 (1984)
3 D L. Shaner. P.C Anderson and M.A Stidham. Plant Physiol 76. 545-546 (1984)
4. J.L Huppatz and J.E Casida. Z.Naturforsch 40c, 652-656 (1985)
5. P C. Anderson and K A Hibberd. Eur Pat Applic 0154204 (1985)
6 P.C Anderson and K A. Hibberd. Weed Sci 33, 479-483 (1985
7 R A. LaRossa and J.V Schloss J Biol. Chem 295, 8753-8757 (1984). 8. R.A. LaRossa and D.R. Smulski. J. Bactenol 160. 391-394 (1984).
9 T.L. Post and T Reynolds, Plan Physiol 77, 481-482 (1985)
10. T L. Rost. J Plant Growth Reg. 3, 51-63 (1984).
11 C Fedtke. Biochemistry and phsiology of Herbicide Action. p 24-51. Springer. Berlin (1982)
12. J.R. Corbett K Wraight and A.C Baillie. The Biochemical Mode of Action of Pesticides. Second Edition, Acad. Press. London (1984).
13. A. Trebst and W Draber. Photosynthesis Research, Butler Memorial Volume, Martinus Nijhoff Publisher, in press
14 A Trebst and W Draber, Advances in Pesticide Science, Part 2 p. 223-234, Pergamon Press. Oxford(1979)
15 W Draber and C Fedtke, Advances in Pesticide Science. Part 3. p. 475-486. Pergamon Press, Oxford (1979).
16 A Trebst. W. Draber and W.T. Donner, Human Welfare and the Environmment, p. 85-90. Pergamon Press, Oxford (1983)
17. A. Trebst, W Donner and w Draber. 2. Naturforsch. 39c, 405-411 (1984).
18. K Pfister. K.E. Steinback, G. Gardner and C.J. Arntzen, Proc Natl. Acad Sci. USA 78, 981-985 (1981).
19. P.K. Moiber and K E. Steinback. Z. Naturforsch. 39c, 425-429 (1984).
20. J Hirschberg and L. McIntosh, Science 222, 1-34'6-1348 (1983)
21 J.M. Erickson, M. Rahire, P. Bennoun, P. Delepelaire, P. Diner and J.D. Rochaix, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 3617-3621 (1984).
22. J.M. Erickson. M. Rahire, J.D. Rochaix and L. Mets, Science 228, 204-207 (1985).
23. J.M. Erickson and J.D. Rochaix, First Internatl. Conor, of Plant Molec. Biol., p. 54, the University of Georgia Center for Continuing Education for the Int. Soc. for Plant Mol. Biol., Athens (1985).
24 L.L. Shipman. J. Theor Biol. , 90, 124-148 (1981).
25. I B.R Velthuys, FEBS Lett. 126, 277-281 (1981).
26. G Bunker. E.A Stern. R E Blankenship and W W Parson. Biophys J. 37. 539-551 (1982)
27. A. Trebst, Z. Naturforsch 40c, 237-241 (1986).
28 J Deisenhofer. 0 Epp. K Miki. R. Huber and H Michel, J. Mol. Biol 180. 385-398 (1984).
29. J. Deisenhofer, 0. Epp. K. Miki, R. Huber and H Michel. Nature 318, 618-624 (1985) .
30. P.B. Sweetser, Brit. Crop Prof. Conf. (Weeds), Vol. 3, p. 1147-1154 (1985).
31. M.L. Ketchersid, F.W Plapp and M.G. Merkle, Weed Sci. 33, 774-778 (1985).
32. D. Reichhart, A. Simon, F Durst, J.M Mathews and P.R. Ortiz de. Montellano. Arch. Biochem. Biophys 216, 552-529 (1982).
33. Gaillardon. F. Cabanne, K. Scalla and F. Durst, Weed Res 25 .397-402 (1985).
34. Yuyama. P B Sweetser. K C Ackerson and S Takada. Weed Res. Japan 31 Suopl., 101-102 (1986).
35. C.Fedtke, Z. Pflkrankh Pflschutz . 92, 654-664 (1985).
36 C.Fedtke, Weed Res.,submitted
37. K.K. Hatzios, Adv. Agron. 36, 265-316 (1983).
38. C. Fedtke, Z. Ptikrankh. Pflschut2. Sonderheft IX. 141-146 (1981).
39. R.R. Schmidt, L. Eue, H. ForstGr, V. Mues and M. Ay a, Med. Fac. Landbouww. Rijksuniv. Gent, 49/3b, 1075-1084 (1985).
40 E. Hodgson. Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry, and Pharmacology, Vol. 11, p. 226-321, Pergamon Press, Oxford (1985).
41. GR. Stephenson and G. Ezra, Plant Growth Regulating Chemicals, Voi. II, p. 193-212, RC-Series, Boca Katon (1985).

رابعا: مختارات من احدث المخرجات عن كيفية احداث الفعل والتمثيل وتوكسيكولوجيا المبيدات وغيرها من الكيمياتيات ذات الانشطة الحيوية: مدخل تخليق جزيئات جديدة

Mode of action, Metabolism and Toxicology

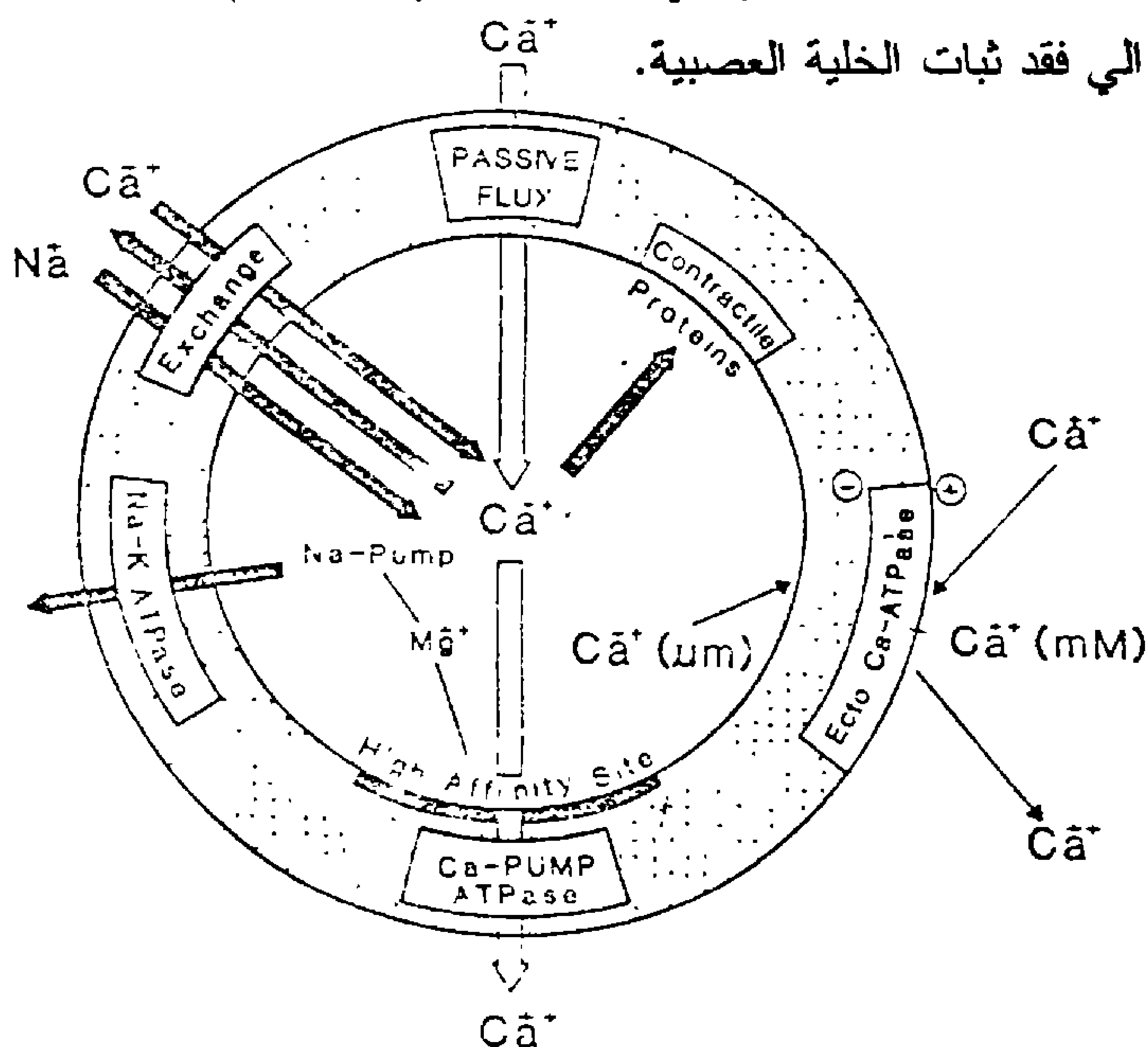
المختلفة سوف يؤدي للحصول علي معلومات مستفيضة عن مكان حدوث الفعل وكلاهما يعتبر مفتاح التفكير وتصميم تراكيب كيميائية جديدة لاحداث نفس التاثيرات واختبارها وتخليقها. لذلك مهما كانت المجهودات والاستثمارات لتحقيق هذه الاهداف الا ان مردوداتها في حالة التوفيق والنجاح تكون عظيمة وتعوض البحاث والمؤسسات العلمية العاملة في مجال تخليق جزيئات كيميائية ذات تراكيب متميزة فعالة حيويا كما هو الحال في مجال الادوية والمبيدات وغيرها. في هذا المقام سوف اشير في عجالات او تلغرافات سريعة وبسيطة الي اهم ما تحقق من دراسات كيفية احداث الفعل لبعض المجموعات الهامة من المبيدات في اواخر الالفية الثانية وحتي الان مع الاشارة الي بعض هذه الدراسات التي ادت الي الحصول علي مركبات جديدة علي المستوي التجاري ومازالت البحوث والدراسات مستمرة.

(١) تاثير المبيدات الحشرية الكلورينية والبيرثريودية علي ميكانيكيات تنظيم الكالسيوم الخلوي:

للباحث Fumio Matsumura في مركز بحوث المبيدات جامعة ميتشجان بالولايات المتحدة الامريكية. من المعروف ان تنظيم الكالسيوم من الوظائف الحيوية للخلايا العصبية في صيانة والسيطرة علي الهياج excitability. لقد خلص الباحث الي ان المبيدات الحشرية الكلورينية والبيرثريودية تعمل علي تثبيط مختلف انزيمات الطاقة المحفزة بالكالسيوم Ca-ATPases في العصب. لقد وجد ان هناك انزيمات ATPases حساسة بوجة خاص لهذه المبيدات وهي كالسيوم ATPase والكالسيوم – ماغنسيوم Ca-Mg ATPase. الوظائف التي اقترحت لهذه الانزيمات تتمثل في خفض الكالسيوم داخل الخلايا intracellular Ca++ وتنظيم نفاذية الكالسوم Ca++ عبر

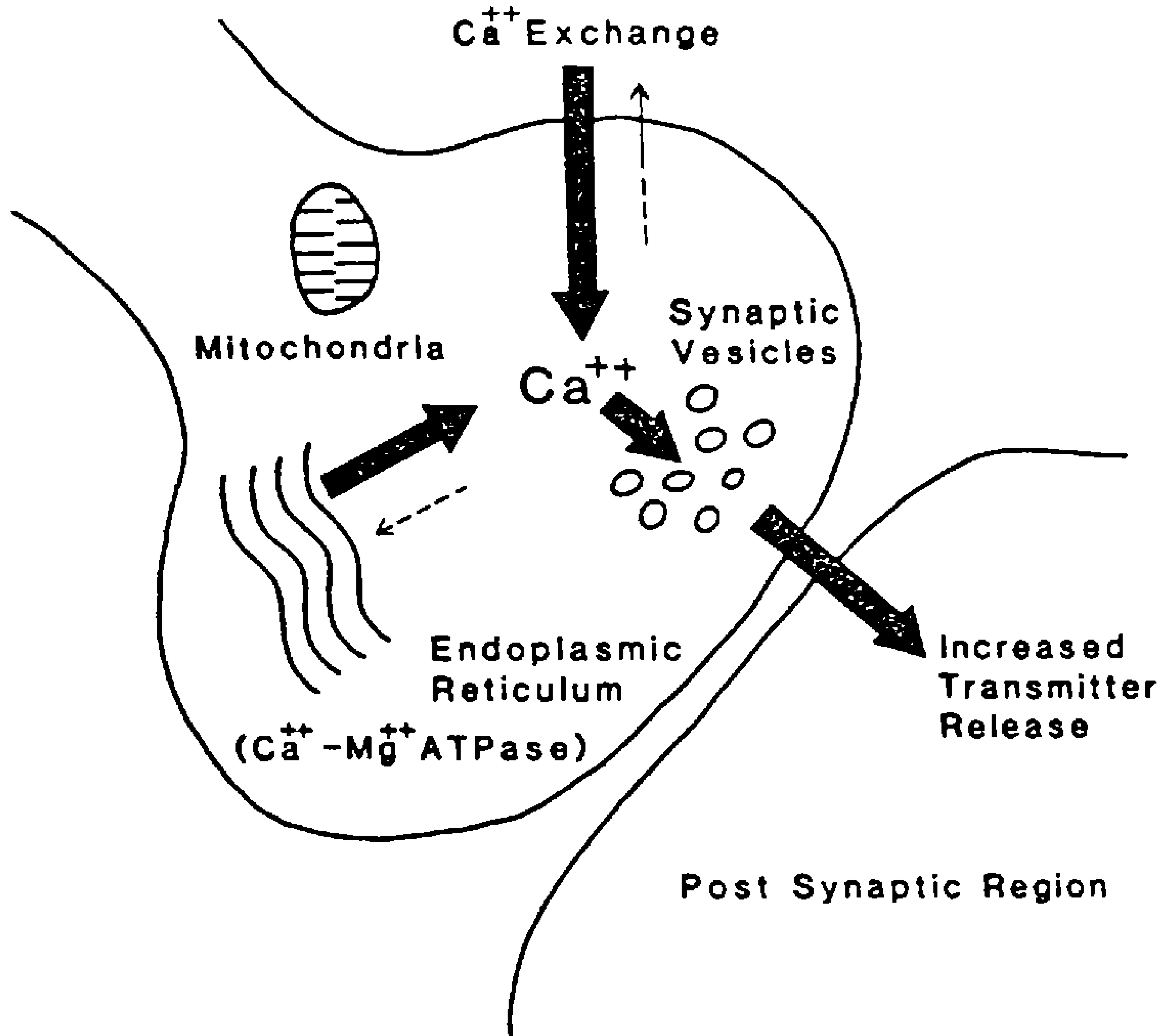
غشاء بلازما العصب للانزيم الاول ومضخة الكالسيوم وفصل الكالسيوم للحفاظ علي تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا قليل للاخير. النظام الاول يثبط بواسطة ددت بينما النظام الثاني حساس بوجة خاص للهبتاكلور ايبوكسيد وغيرة من المبيدات الكلورينية الحلقية. البيرثريودز تؤثر علي كلا النظامين حيث ان البيرثرين والمشق القريب منه الالثرين يثبط بشكل اختياري Ca+-ATPase اما السيبرمثرين والديكامثرين له تاثير اكبر علي Ca-Mg-ATPase. البيرثرين من جهة اخري يؤثر علي كلا الانزيمات. هناك نوعين من التتابع لتثبيط هذه الانزيمات وهما فقد ثبات الغشاء وتهيئة الاتصال العصبي بسبب زيادة انفراد الناقل علي التوالي. ساكتفي بوضع بعض الاشكال التوضيحية والمعبرة جيدا عن هذا النظام والفعل.

تثبيط هذا الانزيم يؤدي الي نقص مستوي الكالسيوم ++Ca المرتبط بالسطح مما يؤدي الي فقد ثبات الخلية العصبية.



شكل (٦-٩): رسم توضيحي يوضح تنظيم الكالسيوم ++Ca والعلاقات الداخلية بين مستويات الكالسيوم خارج وداخل الخلايا ، مضخة الكالسيوم ومضخة الصوديوم +Na للاعصاب. الكالسيوم قد يدخل الخلايا العصبية والمحاور العصبية من خلال

التدفق السالب Passive influx او تبادل انتشار Na+-Ca++. تركيز الكالسوم المرتبط علي السطح الخارجي للغشاء يحتمل ان يسيطر عليه بواسطة الانزيم الخارجي Ecto-ATPase والتركيز المناسب له يكون في مدي ملليمول (١٠^-٢ - ١٠^-٣ مول). مستويات الكالسيوم الحر داخل الخلايا تاتي الي السطح الداخلي للغشاء في مدي ميكرومول (١٠^-٦ - ١٠^-٧ مول). مستويات الكالسيوم داخل الخلايا يعتمد علي التوازن بين التدفق influx والخروج efflux ويصل للاتزان بواسطة التداخل للبروتينات الرابطة للكالسيوم (دور الميتوكوندريا مستبعد من هذا التمثيل للتبسيط). مضخة الصوديوم Na-pump ومضخة الكالسيوم Ca-pump تعتبر من وظائف ATPase المرتبط بالغشاء بينما ATPase الكالسيوم الخارجي يعمل للحفاظ علي مستوي الكالسيوم علي السطح الخارجي للغشاء.



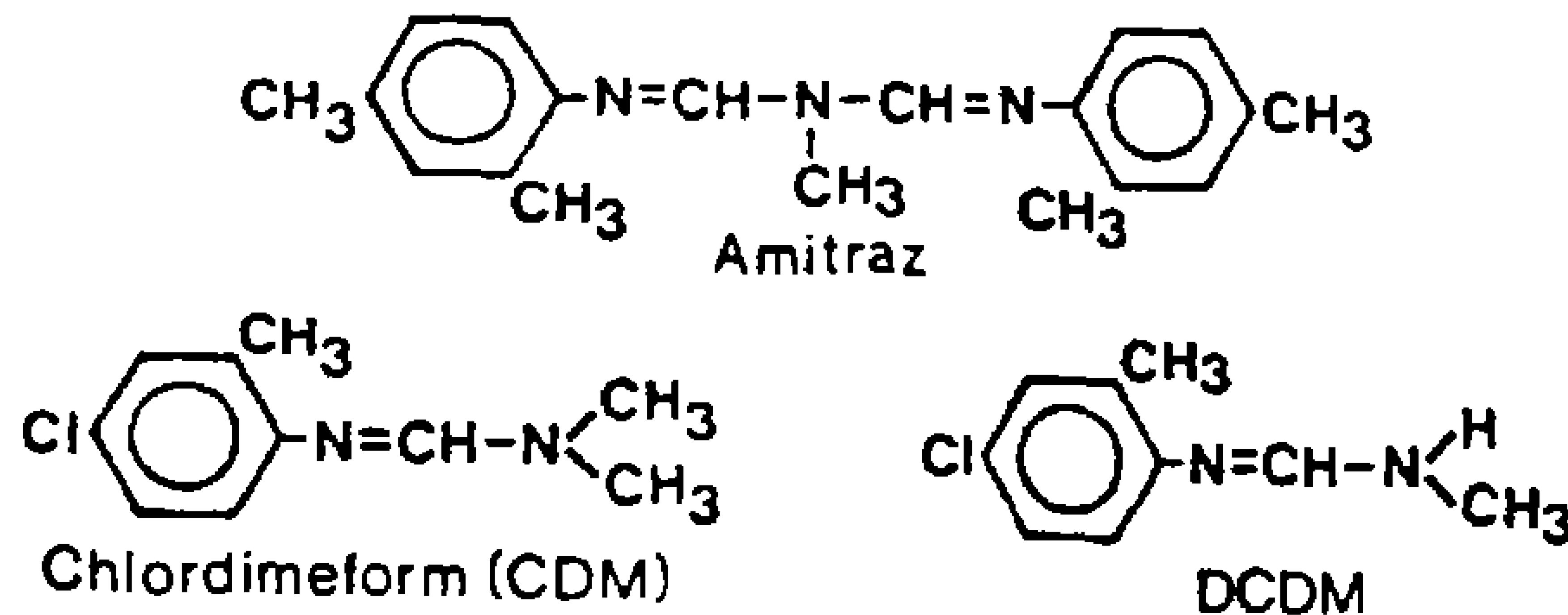
شكل (٦-١٠): رسم توضيحي للتاثيرات الشاملة للهبتاكلور ايبوكسيد علي عمليات انفراد واطلاق الناقل transmitter release. الاسهم الموضحة بخطوط ثقيلة توضح ان العملية حدث لها تنشيط او تحفيز stimulated بواسطة الهبتاكلور

ايبوكسيد. الخطوط المنقطة توضح التاثيرات التثبيطية للمركب. التاثير الشامل للهبتاكلور ايبوكسيد يتمثل في زيادة الكالسيوم الحر ++Ca الداخلي والذي يستهدف ويوجة انفراد واطلاق الناقل. هذا الدور في تنظيم الكالسيوم في الميتوكوندريا لم يدرس في هذا البحث.

السؤال الذي كان مطروحا انذاك ومازال كيف ان الطبيعة التثبيطية لهذه المبيدات الحشرية يكون مرتبط باعراض الضرر الذي تحدثة هذه الكيميائيات في الداخل in vivo. ليكن معلوما ان أي مركب كيميائي قد يكون له عدد من التداخلات مع النظم البيوكيميائية في جسم الحيوانات. هذا البحث الحالي استهدف فقط نواحي هياج العصب وعلاقتة بالتسمم. هذا من الاهمية بمكان حيث ان بعض البيرثريودز معروف عنها ان تحدث الفعل بسد المنافذ التي توصل المركب للمستقبل. لقد خلص الباحث الي Ca-Mg ATPase تساوي مضخة Ca-pump و Na-Ca-ATPase (الذي كان يطلق عليه قبلا Ca-ATPase) بما يمثل تبادل الصوديوم والكالسيوم Na/ca exchange.

(٢) الافعال السلوكية والقاتلة للاميدينات علي اللافقاريات:

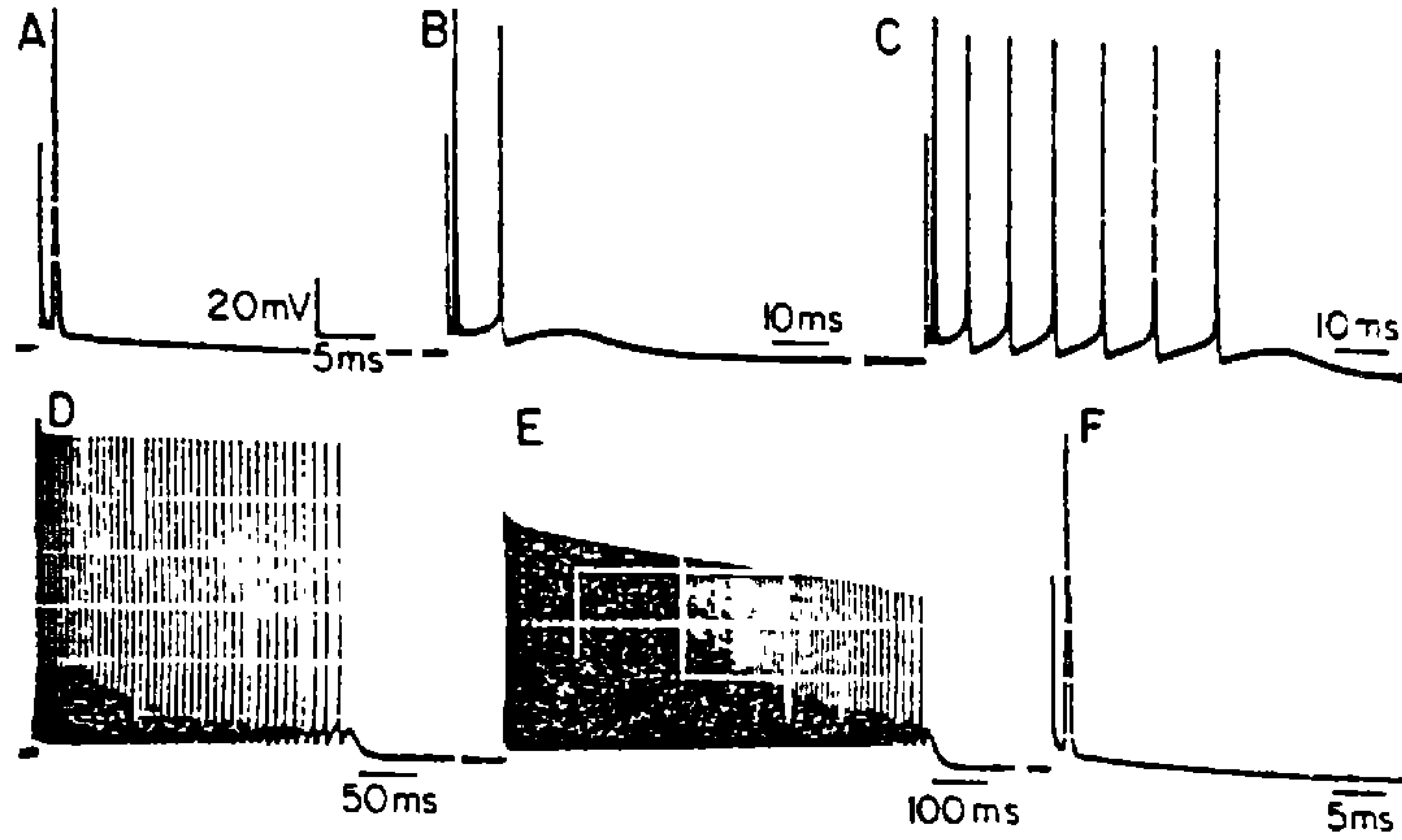
للباحثان Robert M-Hollingworth and Albert E-lund بقسم الحشرات بجامعة بوردو-انديانا بالولايات المتحدة الامريكية. لقد تاكد ان مركبات N-Aryl amidines مثل الكلورديميفورم (CDM) والامتيراز من المجموعات الواعدة كمبيدات افات التي تستخدم في مكافحة الحشرات والقراد والاكاروسات. لقد اصبح واضحا ان التاثيرات غير العادية تشترك في مقدرة هذه المركبات في مكافحة الحشرات والاكاروسات.



العديد من الباحثين يعتقدون ان هذه المركبات لها تاثير اكبر علي السلوك عنه علي التاثيرات القاتلة المباشرة علي الانواع المستهدفة بالمقارنة علي تاثيرات المبيدات العصبية السامة التقليدية من ملامح الاستجابات السلوكية لهذه المركبات ما يتمثل في زيادة الهياج وتحفيز النشاط الحركي بما يؤثر علي انتشار الافات من اماكن التغذية وسقوط القراد من علي العائل واحداث خلل في نظم النشاط وفي التزاوج ووضع البيض في حشرات حرشفية الاجنحة. من التاثيرات السلوكية الاضافية مع الايمينات احداثها لتحفيز فقد الشهية في تناول الطعام كما هو الحال مع الصرصور الامريكى وتنشيط عمل اصدار الضوء في الحشرة النارية واحداث وانتاج اورام في اجزاء فم يرقات حشرات حرشفية الاجنحة.

في المحور العصبي axon لسمك crayfish احدث الكلورديميفورم تحفيز واضح في حدوث استقطاب بعد الجهد والتفريغ المتكرر للشحنات. اظهرت دراسات ثبات الفولت Voltage clamp تيار ممتد لنيل الصوديوم في المحاور العصبية المعاملة والتي تحدث لفقد ثبات الغشاء. الحد الحرج لهذه الاستجابة تقع بين ١٠-١٠٠ ميكرومول. مع التركيزات العالية قليلا من كلا الموصلات من الصوديوم والبوتاسيوم يحدث انسداد في الفعل الموضعي للتخدير المشابة. هذه التاثيرات علي الاغشية الهائجة المثارة يمكن ان تحدث مع بعض الافعال المهيجة والقاتلة التي تحدث مع اللافقاريات. النوع الثاني من التاثير يتضمن نشاط ترددي agonistic عند وصلات الاوكتوبامينية Octopaminergic معظم الايميدينات الاكثر فاعلية ونشاط تنشط وتحفز انزيم adenylate cyclase الحساس للاوكتوبامين في الحشرات والقراد في المدي ١- نانومول الي ١ ميكرومول. الدليل علي ان تنشيط مستقبلات الاوكتوبامين تحدث مع بعض الافعال السلوكية والقاتلة للاميدينات اشتقت من مصادر عديدة. المتطلبات التركيبية لهذه الافعال مشابة لتلك المتطلبات اللازمة للمواد الارتباطية النشطة active agonists حيث ان بعض مضادات الاوكتوبامينات مثل الفينتول امين توقف وتعطل التاثيرات السلوكية في داخل الجسم in vivo ومثبطات الفوسفو داي استيرز الذي ينشط

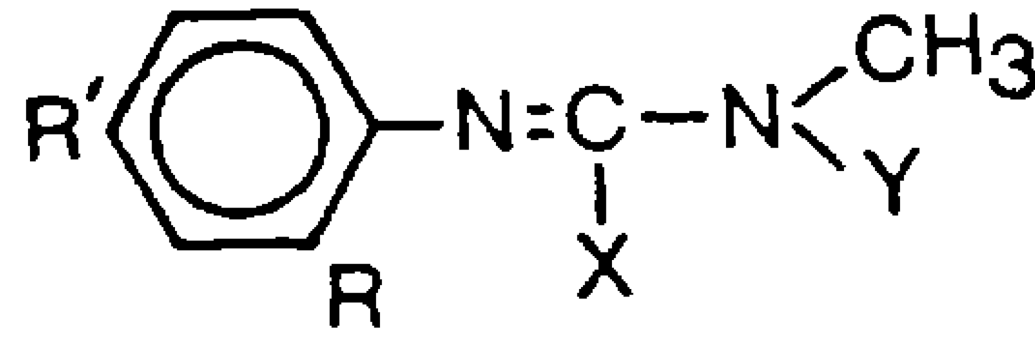
التاثيرات المهيجة للاميدينات. كفاءة افعال الاوكتوباميرية للاميدينات ادت الي الاقتارح بالاهمية الخاصة في هذه الاستجابات التي تحدث مع الجرعات الواطية. سوف اضع بعض الاشكال في هذا المقام



شكل (٦-١١): تاثير الكلورديميفورم علي الجهد الذي يحدث اثارة فردية في الاجسام الخلايا العصبية العملاقة في السمك. A= غير معامل، B,C,D تمثل التاثيرات المتقدمة للتغطية بتركيز او ميكرومول كلورديميفورم، E= التغطية بتركيز او ميكرومول كلور ديميفورم (CDM)، F= انعكاس التاثيرات للمركب مع الغسيل بمحلول ملحي لمدة ٢٠-٣٠ دقيقة.

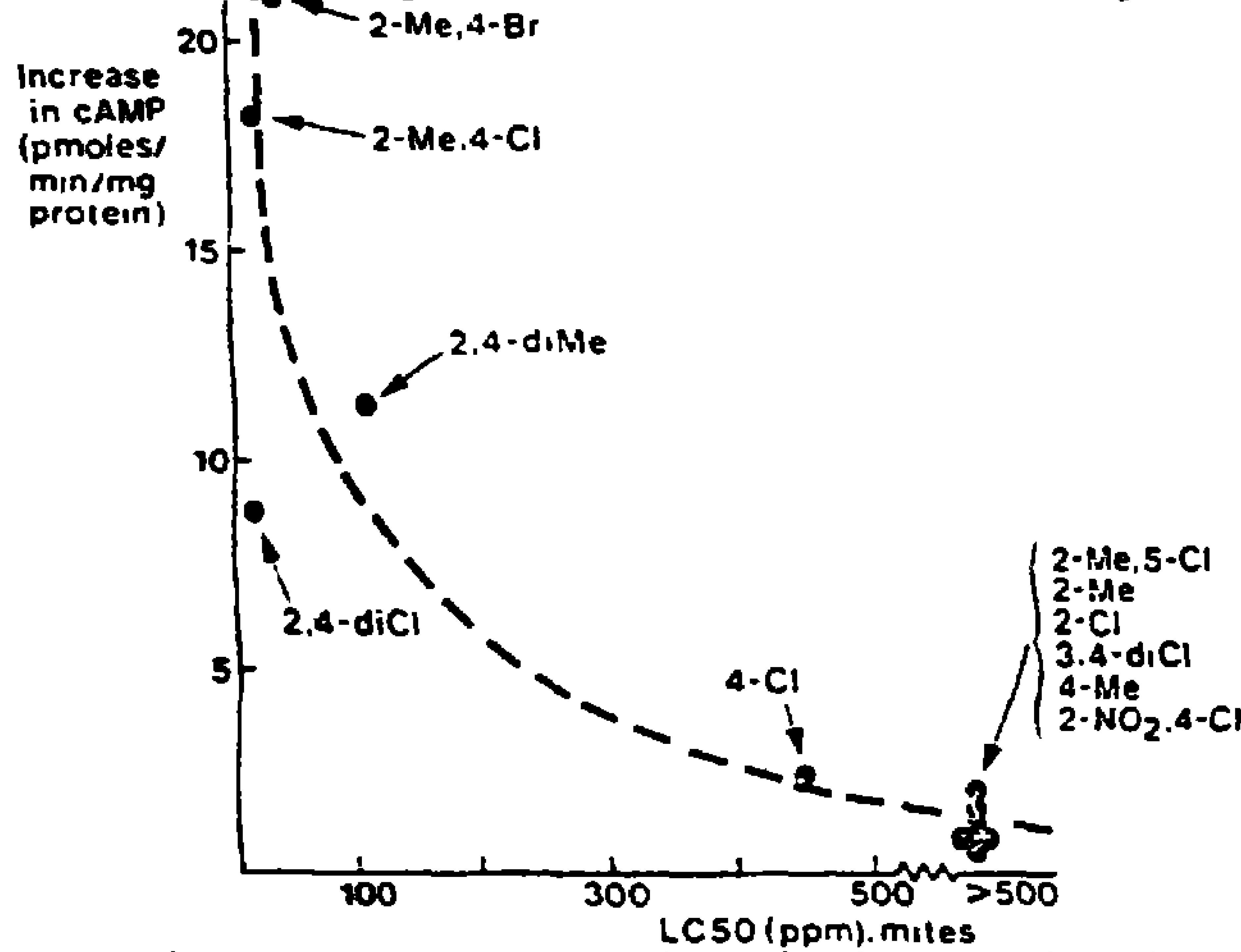
عن العلاقات بين التركيب والفاعلية نذكر بان هناك متطلبات محددة مسئولة عن تحديد الاميدينات الفعالة. لقد وجد ان اكثر هذه المركبات فاعلية تحتوي علي حلقات فينيل وهي ٤,٢-ثنائي الاحلال مع مجاميع الهالوجينات او الالكيل (R, R` في الشكل ٦-١٢) وفي سلاسل الفورماميدين حيث يجب ان تكون ذرة الكربون الوسيطة غير احلالية (X= ايدروجين) و Y يجب ان تكون ذرة ايدروجين او أي مجموعة اخري والتي قد تزال داخل الكائن الحي لاحداث هذا الجزئ حيث Y= ايدروجين. الحقيقة ان

هذه المتطلبات التركيبية ضرورية مع كل او معظم الاميدينات الفعالة ذات الملائمة الاقتصادية توحي بان هناك طريقه فعل شائعة تحكم كل مركبات هذه المجموعة.



شكل (٦-١٢): التركيب العام لمبيدات الاميدين.

من اكثر الفرضيات قبولا ان الاميدينات تعمل عن طريق تنشيط مستقبلات الاوكتوبامين (OA) الذي تم فحص متطلبات التركيب اللازمة لهذا التنشيط وهي نفسها المطلوبة للمواد الفعالة التي تؤثر علي السلوك او تلك التي تحدث القتل. هذا واضح في الشكل (٦-١٢) مع بيانات سمية عدد من المركبات الاحلالية Phenyl N,N-dimethyl formamidines ضد الاكاروس بالمقارنة بكفاءة المركبات المناظرة ن-ميثيل فورمايدينات في تنشيط انزيم اديفيلات سيكليز في الحشرة النارية.



شكل (٦-١٣): العلاقة بين LC50 للمركب الاحلالي فينيل -ن ون-دايميثيل فورماميدينات للاكاروس وكفاءة المشتق المرتبط ن-ميثيل لتنشيط نشاط انزيم ادينيلات سيكليز الحساس للاوكتوبامين في ذيل الحشرة النارية. (مرجع٣١).

نظرية تنشيط OA فرضية اكثر منها استنتاجية بالنظر للفورماميدينات. هناك فعل جزئي اضافي يتمثل في التداخلات مع القنوات الايونية خاصة مضخة الصوديوم للاغشية المهيجة. لقد ادي هذا الي تاثيرات عكس تكرار النارية ومن ثم ايقاف الهياج. لقد درس تاثير مركب الكلور ديميفورم فقط في هذا الخصوص التركيزات القريبة من ١٠٠ ميكرومول مطلوبة لاحداث تاثيرات واضحة. ليس من العقلانية القول ان طريقة احداث الفعل هذه قد تساهم في التاثيرات السلوكية والقاتلة والتي تحفز مع الجرعات العالية كما في المدي من ١٠٠-١٠٠٠ ميكروجرام / جرام.

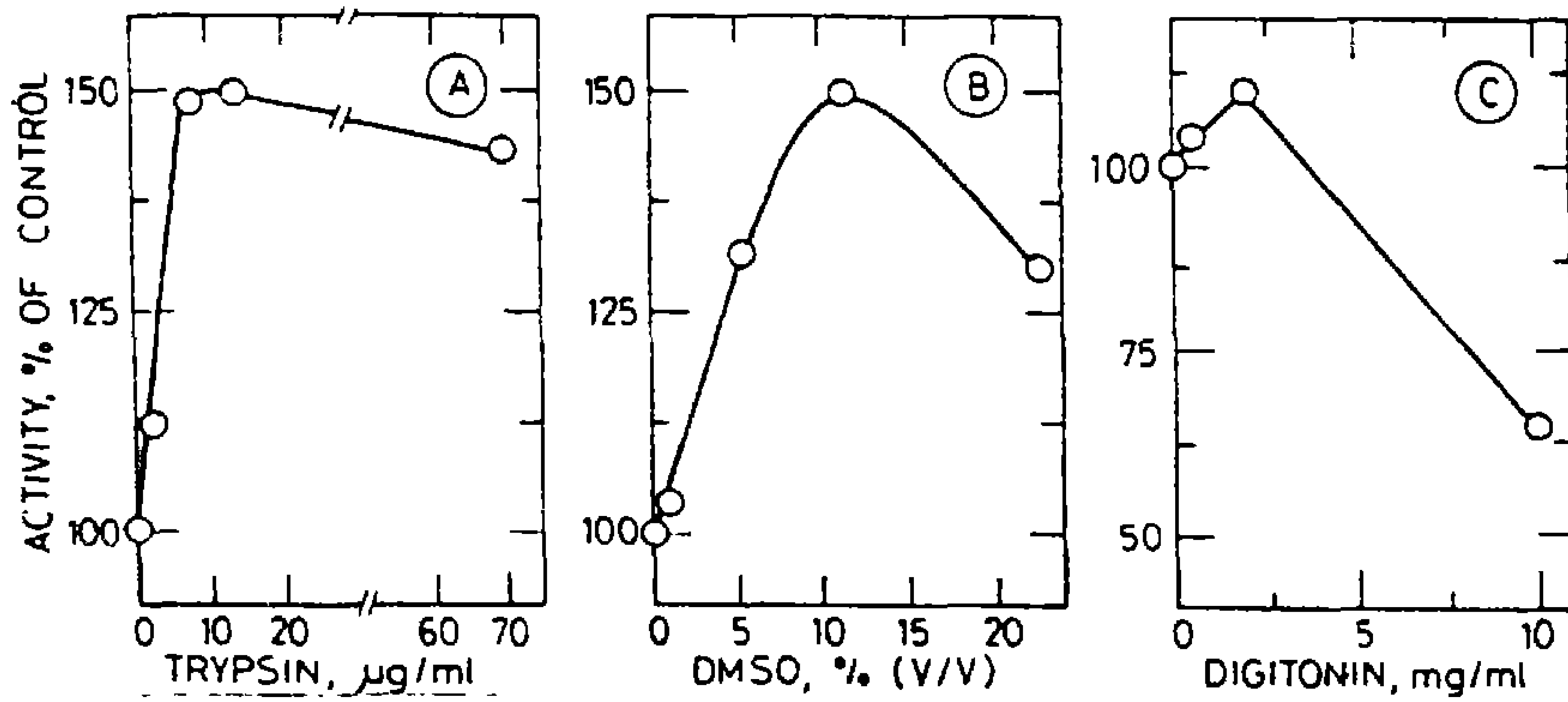
(٣) كيتين سينستيز الحشرات كمجس بيوكيميائي لمركبات المبيدات الحشرية:

من مقالة للباحثان Ephraim cohen and John E.casida بقسم الحشرات بجامعة Hebrew بالقدس - قسم كيمياء المبيدات والتوكسيكولوجي جامعة كاليفورنيا بيركلي بامريكا. الكيتين عبارة عن بوليمر ثنائي للسكر امينو وهو يوجد في الطحالب وخلايا جدر معظم الفطريات وفي اللافقاريات خاصة في الهياكل الخارجية لمفصليات الارجل. مكونات التراكيب في النباتات والفقاريات عبارة عن سليلوز وكولاجين علي الترتيب. كيوتيكل الحشرات ذات تراكيب اساسية من الكيتين وبروتينات مختلفة. تخليق الكيتين من المواقع المستهدفة المناسبة لمركبات مكافحة الافات. لقد وجد ان البيريميدين نيكليوسيد في المضادات الحيوية مثل البولي اوكسين والنيكومايسينات تخفض من تخليق الكيتين في الفطريات. البولي اوكسين - D كمثال مبيد فطري يستخدم تجاريا في مكافحة العديد من الامراض النباتية مثل لفحة اغلفة الارز. هناك قسم اخر من المركبات وهي بنزويل فينيل يوريا والتي خلقت في البداية كمواد لمكافحة الحشائش واكتشفت منذ فترة طويلة. هذه المركبات سموم معدية تؤثر علي مدي واسع من الافات الحشرية. الدايفلوبنزيرون و BAY SIR8514 من اكثر المركبات فعالية في ابادة الحشرات في مجموعة البنزويل فينيل يوريا. حيث ان هذه المركبات تتداخل مع تكوين الكيتين فان اغراض التسمم تظهر متاخرة حيث تظهر فقط وقت الانسلاخ وفي العادة

بعد ٤-١٦ ايام من المعاملة مركبات البنزويل فينيل يوريا تؤثر علي بيض الحشرات وتاثيرات تعقيمية وهي الظاهرة التي قد ترتبط او لا ترتبط بتثبيط تخليق الكيتين.

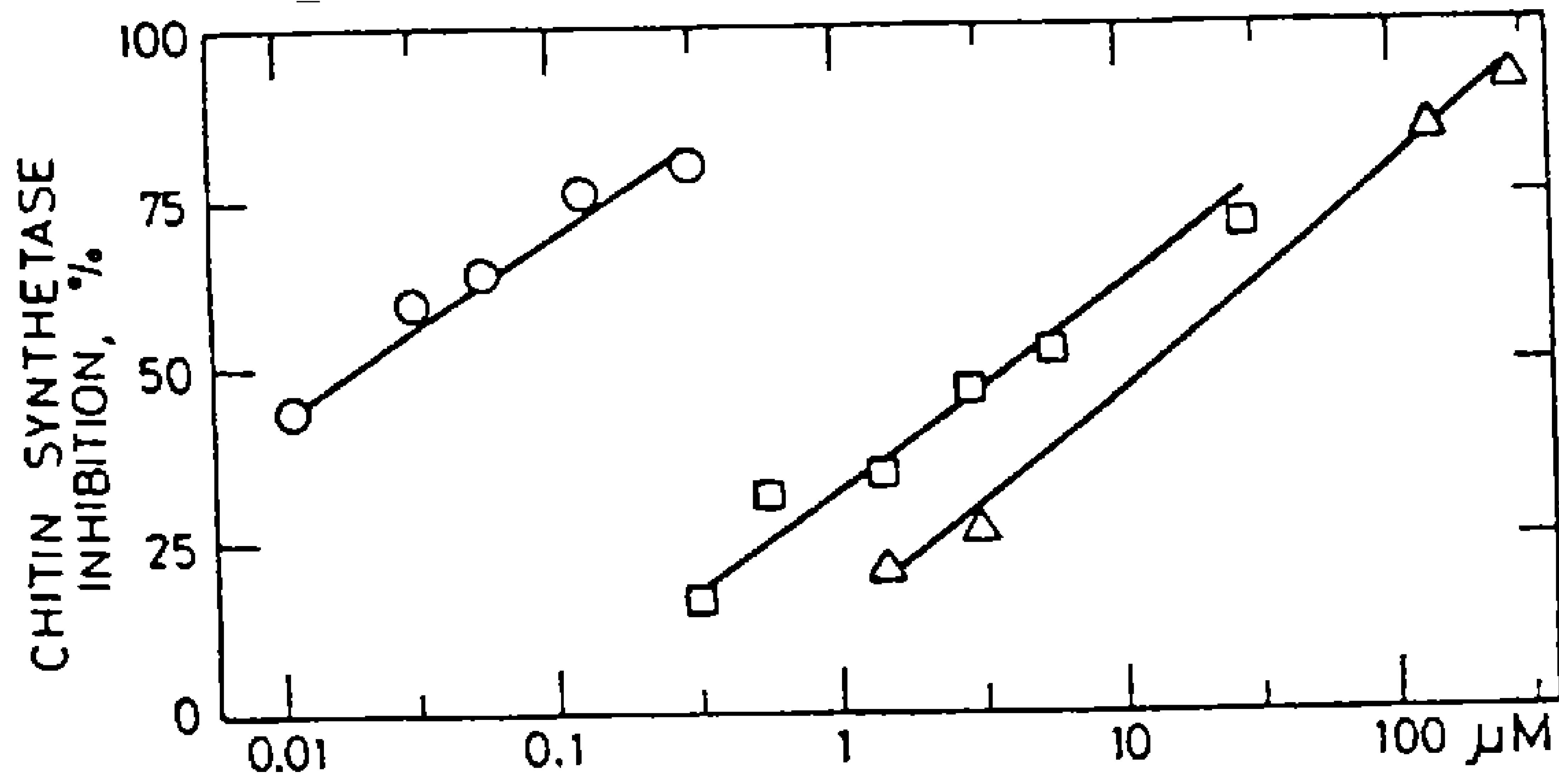
نظم الكيتين سينسيتيزحر الخلايا (CS) يشتق من الحشرات وهو متاع للدراسات البيوكيميائية والميكروسكوب الالكتروني. انزيم معدة الخنفساء والحبوب Tribolium castaneum نظم (CS) في الجدار الجليدي فعالة عندما جهزت من حشرة T.ni وكذلك من نسيج جناح الحشرة البالغة H. cecropia. اظهرت دراسات الميكروسكوب الالكتروني ان بوليمرات الكيتين تتكون بواسطة تراكيب مماثلة للكيتوسوم Chitosome. التماثل في الخارج والترتيب الفراغي والتوجية الطولي للالياف الدقيقة للكيتين ادت الي الاقتراح بان هذه العمليات مستقلة عن سطوح خلايا البشرة وقد تحدث خارج موقع بلمرة الكيتين. نظم الكيتين سنسييز CS تحت السيطرة البيوكيميائية بسبب ان الحالة الفسيولوجية للحشرة تؤثر بشكل كبير علي النشاط. تخليق الانزيم يحفز لو نشاطة ينشط بواسطة ٢٠-هيدروكسي ايكديسون مما يوضح امكانيات سيطرة هورمونية. نظم انزيمات CS في الحشرات والفطريات لحد ما يشابة احدها الاخر في الصفات والمتطلبات والحساسية للتاثيرات التثبيطية للنيوكليوتيدات والبريميدينات نيوكلوسيد - ببتيدات والسلفينين ايميدات والفينيل كاربامات والبنزيل فينيل يوريا. انزيمات CS المستخلص من T. castaneum , T.ni و H. cecropia لا تتاثر تماما بواسطة مثبطات تخليق الكيتين داخل الجسم مثل البنزويل فينيل يوريا والدايفلوبنزيرون Bay SIR8514. بالاضافة الي ذلك اظهرت دراسات الميكروسكوب الالكتروني ان البولي اوكسين - D الذي يوقف ويمنع تكوين الالياف في الكيتين Chitin fibrillogenesis غير حساسة للدايفلوبنزيرون. في هذا المقام نشير الي خمسة طرق لاحداث فعل البنزويل فينيل يوريا في تثبيط تخليق الكيتين : الفعل عن طريق نواتج التمثيل النشطة الفعالة ، خلل في توفر المادة الوسيطة والمنشطات، التداخل مع التقنيات المشتركة في ازالة المثبط UDP ، تثبيط النشاط المحلل للبروتين Proteolytic activity المطلوب لتنشيط الانزيم Zymogenic CS وكذلك التداخل مع ميكانيكية

التحكم في حساسية نشاط انزيم الكيتين سينسيتيز CS. الانزيم Chitin synthetase عبارة عن البوليمـــر المتجانـــس N-acetyl – Dglucosamine (GICNAC). خطوة البلمرة تحفز بواسطـــة الكيتيـــن سينسيتيـــز – UDP-Z-acetamido 2- deoxy-D-glucose: الكيتين –٤– بنتا اسيتاميد وديوكسي جلوكوسيل ترانسفيريز



شكل(٦–١٤): تأثير العديد من المعاملات علي نشاط CS في حشرة T. Castaneum

Effect of several treatments on Tribolium castaneum CS activity. A – trypasin, B – DMSO, C – digitonin. Compounds were added to assays 10 min prior to onset of the enzymatic reaction. Proteolytic activity of trypsin was stopped by soybean trypsin inhibitor.



شكل (٦-١٥): تثبيط الكيتين سينستيز CS في حشرة

T. castaneum Inhibition of Tribolium castaneum chitin synthetase. O – nikkomycin, - polyoxin-D,- UDP, µM – concentration of candidate inhibitor. The compounds were preincubated for 10 min before the enzymatle reaction was started.

اذا تكلمنا عن التاثيرات الابادية لمركبات البنزويل فينيل يوريا علي الحشرات نقول ان الهدف الاولي لهذه المركبات هو تخليق الكيتين كما ان مواضع الضرر البيوكيميائية لم تحدد بدقة ولو انها ترتبط بالبلمرة. هناك هدف اولي اخر هو الحامض النووي "الدنا DNA" وهو مرتبط بالعقم الكيميائي وتثبيط تطور خلايا الهستوبلاست. الجدول (٦-٨) يوضح هذه التاثيرات

جدول (٦-٩): التاثيرات الابادية للبنزويل فينيل يوريا علي الحشرات

طبيعة الهدف	التاثير
اولي Primary	تثبيط تخليق الكيتين تثبيط تخليق الحامض النووي DNA
ثانوي Secondary	تنشيط الفينول اكسيديز تنشيط الكيتينيز تنشيط انزيم الاكسدة المختلط MFO تثبيط انزيمات التمثيل الاكديسونية ecdysone تثبيط مستويات الكاتيكول

كما سبق القول وضعت خمسة نظريات او فرضيات لتفسير كيفية احداث الفعل للبنزويل فينيل يوريا ويمكن سرد مختصر لهذه النظريات فيما يلي:

١- **نظرية ناتج التمثيل النشط the active metabolite theory** من احد الخيارات لفعل البنزويل فينيل يوريا ما يكون عبر ناتج تمثيل فعال جدا يتراكم في جدار الجسم. هذه النظرية محل تساؤل لان تثبيط تخليق الكيتين سريع جدا وتمثيل الدايفلوبنزيرون في الحشرة بطئ.

٢- **احداث خلل في نشر الوسيط والمنشطات** في معقدات انزيمات CS التي توجد في الاغشية علي السطوح في الخلايا الغلائية ولو ان هذا الاقتراب لم يقترب بعد.

٣- **التداخل مع التقنيات** التي تزيل المثبط UDP الذي يتولد في عملية البلمرة. لقد تم الكشف عن نشاط اليوريدين داي فوسفاتيز (UDP) في بعض الفطريات ووجدت له ميكانيكية في تنظيم CS. الدايفلوبنزيرون قد يحدث خلل في ميكانيكية التنظيم هذه.

٤- **تثبيط بروتينسينزس** في جدار الجسم مع تنشيط الزايموجين CS.

٥- **تثبيط ميكانيكية** التنظيم المرتبطة بخطوة البلمرة في الكيتين.

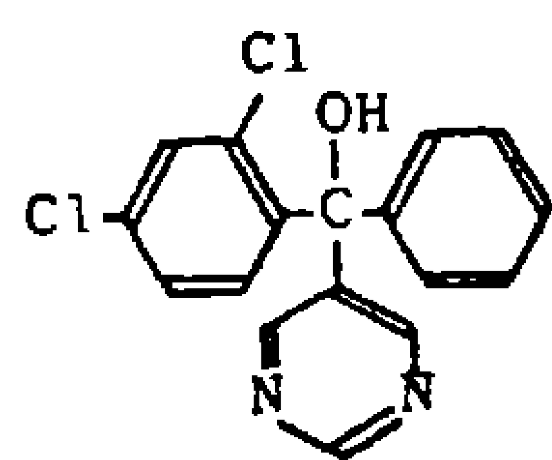
لقد خلص البحاث الي ان ميكانيكية التنظيم في داخل جسم الحشرة in vivo الحساسة للبنزويل فينيل يوريا تختل عند استخلاص CS. هذا الخلل يؤدي الي تخليق مستمر للكيتين في الخارج in vitvo وكذلك نشؤ الالياف. الميكانيكيات قد تشمل تثبيط في ثبات البروتينين بواسطة الدايفلوبنزيرون او تنظيم فراغي حرج في CS داخل غشاء الخلية والتي قد تتغير بواسطة المثبط.

(٤) تقدم التخليق الحيوي للارجوستيرول كهدف للمبيدات الفطرية:

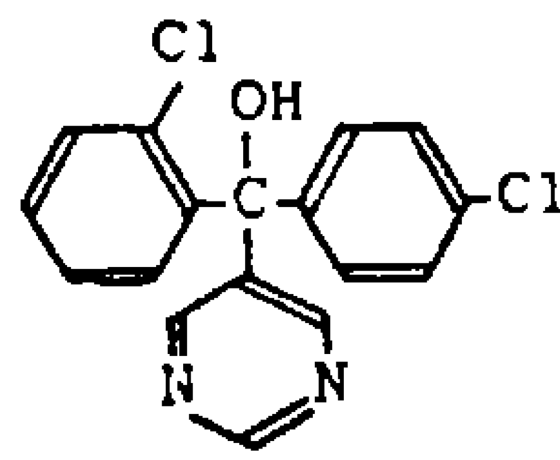
من مقالة للدكتور Toshiro kato الباحث بقسم بحوث المبيدات بشركة سوميتومو كيميكل – اليابان. لقد تاكد ان الارجوسيترول هو الاستيرول الاكبر في الفطريات والخميرة حيث يؤدي ادوارا هامة في تركيب الغشاء. حيث ان التخليق الحيوي للارجوستيرول يتطلب جزئ اكسجين فان الخميرة لا تنتج الارجوسيترول تحت الظروف اللاهوائية ولا تنمو بدون اضافة الارجو سيترول. لقد اظهرت فحوصات الميكروسكوب الالكتروني ان تركيب الغشاء يختفي في خلايا الخميرة التي تتوقف عن النمو تحت هذه الظروف. هذا يعني ان الارجوستيرول من اهم مكونات الخلايا الحية. المضادات الحيوية Plolyene معروف عنها ارتباطها بالارجوسستيرول في الفطريات مما تقف دون تكامل الاغشية. في الحقبة التاريخية الاخيرة وجد ان المبيدات الفطرية ذات التراكيب الكيميائية المتنوعة تقوم بتثبيط التخليق الحيوي للارجوستيرول في الفطر. هذه المركبات هي البيريميدونات (بيرثيوبات)، الايميدازولات (ايمازاليل، بروكلوراز) والترايازولات (تراي ايميفون، تراي اديميفول، بيترتانول، وايكلوبيتر ازول، بروبيكونازول)، البيرازينات (ترايفورين)، مورفولينات (تراي ديمورف ، فينبروبيمورف). كل هذه المبيدات ماعدا المورفولينات اظهرت او قد اقترح انها تحدث تثبيط في فقد المثلة demethylation عند الكربون C-14. لقد لوحظ ذلك من خلال الحقيقة التي تقول انه في غياب المبيدات الفطرية فان الاستيرولات التي فيها مجموعة C-14 α ميثل مثل المركب ٢٤–ميثيلين ديهيدرو لانوستيرول واوبتيوسيفوليول تتراكم في الفطر المعامل مصحوبا بتثبيط تخليق الارجوستيرول. من وجهة اخري وجد ان التراي ديمورف يمنع تكوين المشابهات Δ^8 الي Δ^7 مثل تحويل الفيكوستيرول الي الابيستيرول. لقد خلص من حقيقة ان تراكم الفيكوستيرول والارجوستا -8 ، ٢٢ ، ٢٤ (- ترايين – 3B – اول وكذلك ارجوستا -٨، ٢٢ –دايين -٣ بيتا – اول تحدث في وجود المبيد الفطري وكل الاستيرولات المتراكمة تملك رابطة زوجية Δ^8.

الاستيرول C-14 فقد المثلة يحدث له تثبيط في النظام خالي الخلايا في الخميرة بواسطة البوثيوبات والتراي اريمول والايمازاليل ولايحدث ذلك مع التراي فورلين بمعدل ١٠٠ ميكروMول. اظهر الفحص بالميكروسكوب الالكتروني ان التراي فورلين تختلف عن مثبطات فقد المثلة عند C-14 الاخري في انه يؤثر علي مورفولوجي الفطر. لقد اتضح ان عملية فقد المثلة هذه في بعض الفطريات تجري عن طريق السيتو كروم P-450 المحتوي علي نظام المونو اكسجينيز في وجود الوسيط NADPH والاكسجين الجزيئ. هذا ولو ان المركب SKF-525A المعروف انه مثبط قوي للسيتوكروم P-450 لم يتمكن من تثبيط عملية فقد المثلة عند تركيز ١٠٠ ميكرومول في مهروس الخميرة الخالي من الخلايا مما يوضح ان هناك اختلاف في الحساسية بين سينوكروم ٤٥٠ للخميرة وتلك التي تثبيط بواسطة SKF-525A.

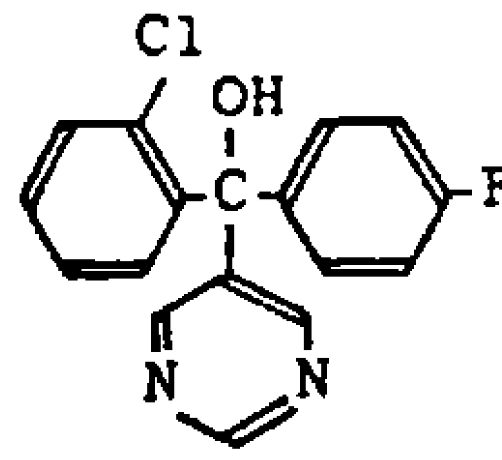
Pyrimidines



triarimol

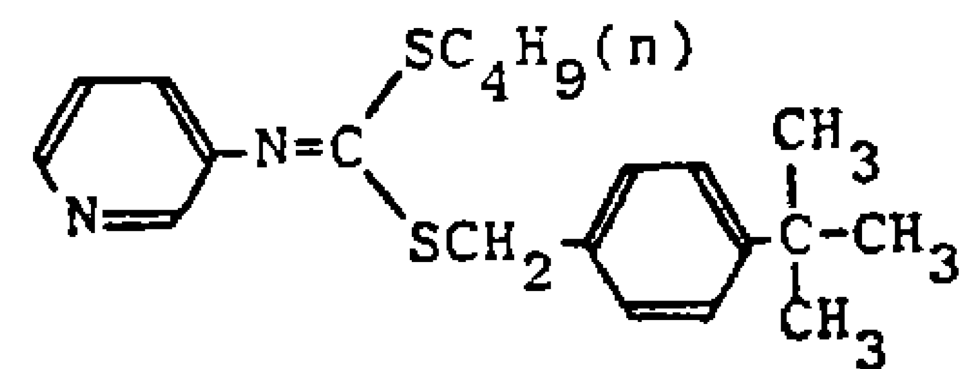


fenarimol



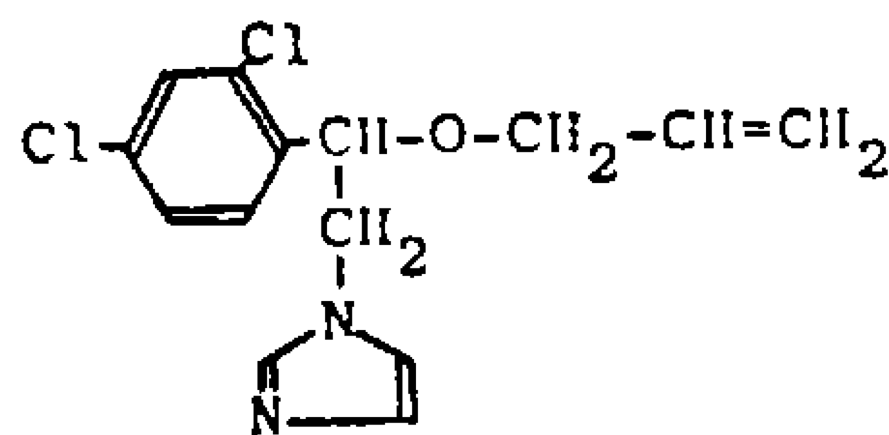
nuarimol

Pyridines

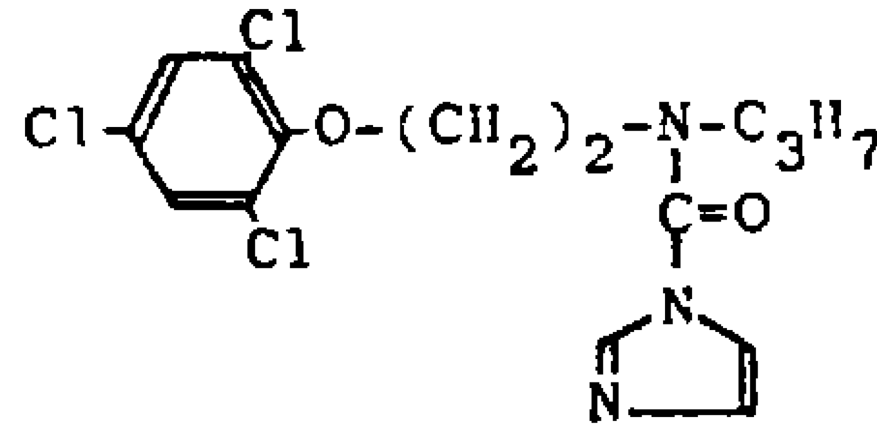


buthiobate

Imidazoles

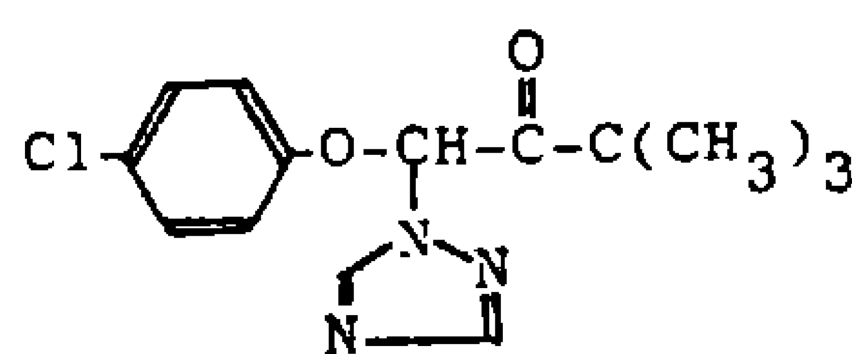


imazalil

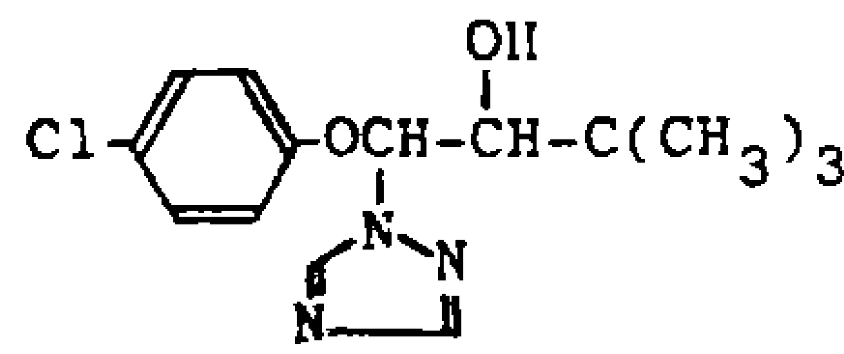


prochloraz

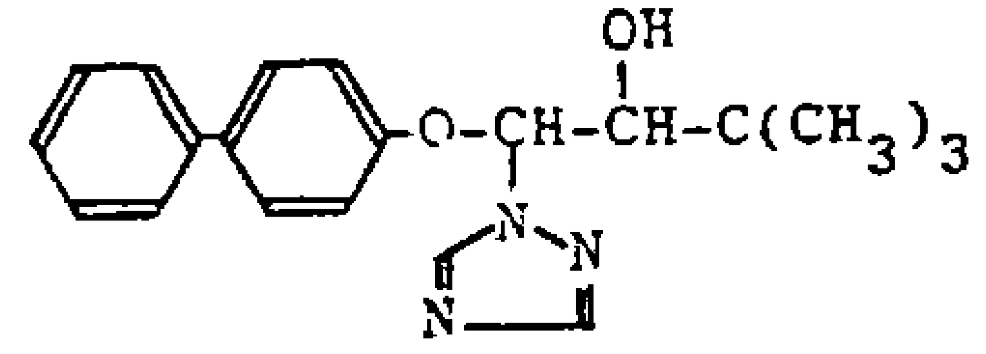
Triazoles



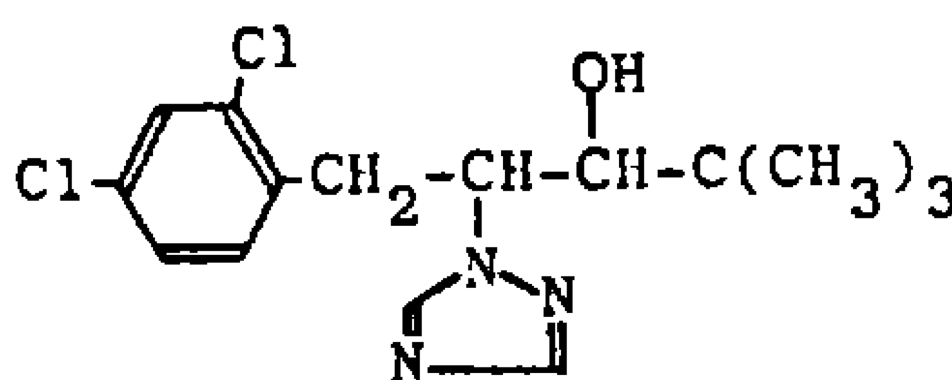
triadimefon



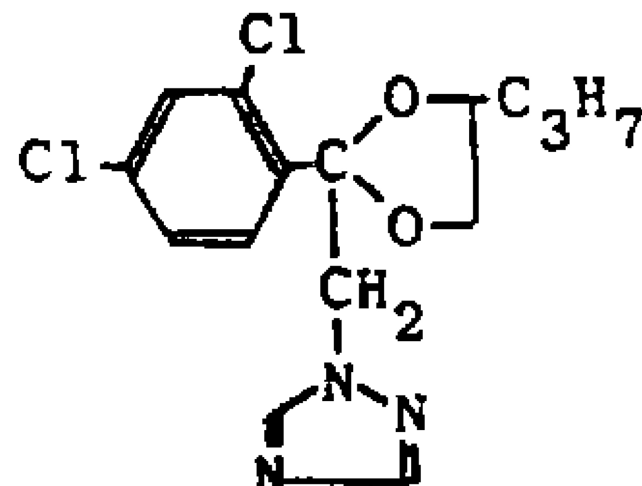
triadimenol



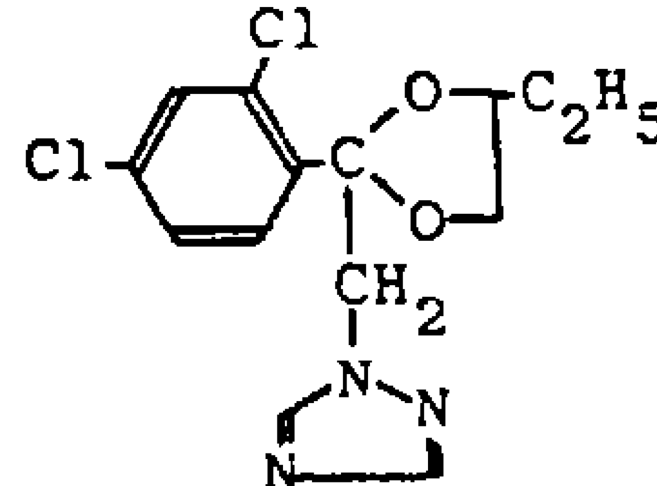
bitertanol



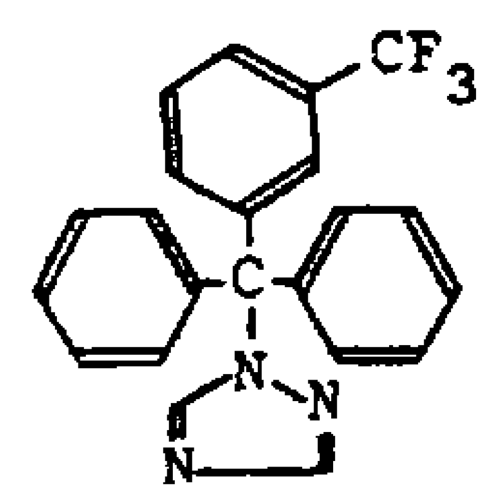
diclobutrazol



propiconazol

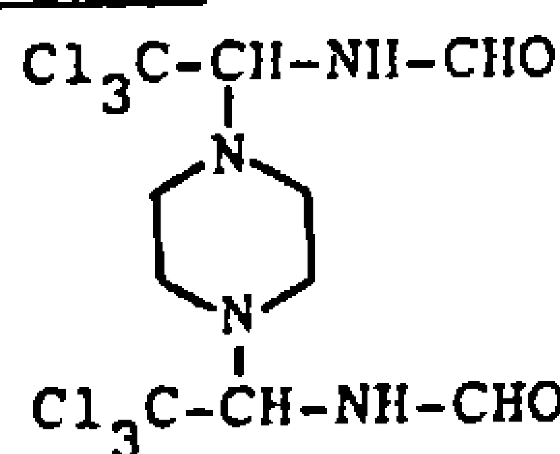


etaconazol



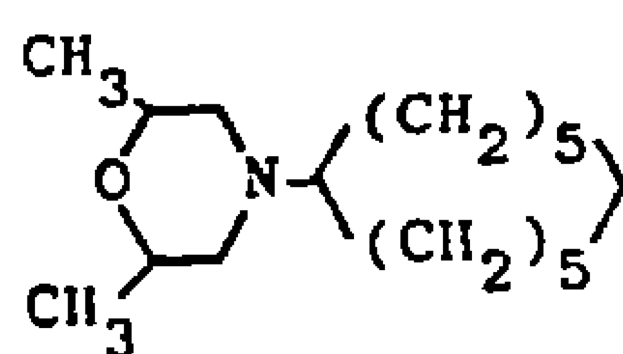
fluotrimazole

Piperazines

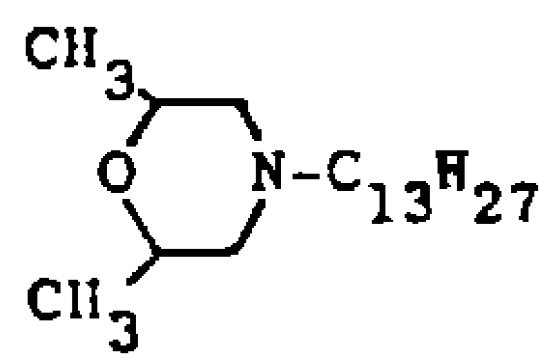


triforine

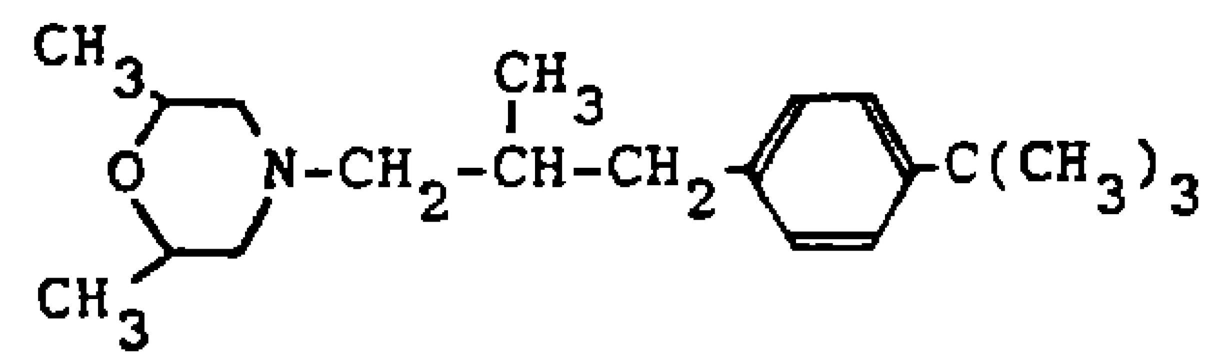
Morpholines



dodemorph

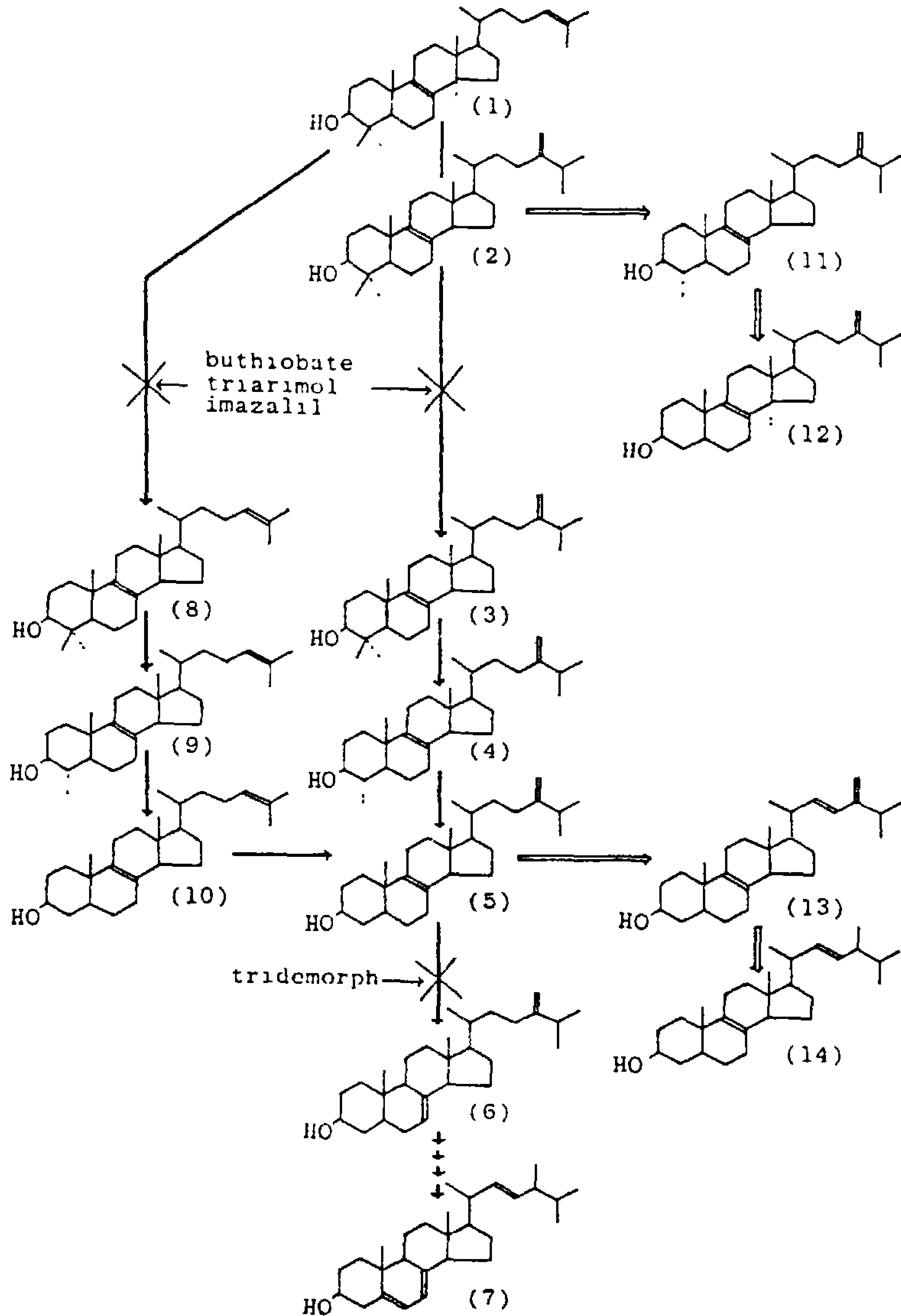


tridemorph



fenpropemorph

شكل (٦-١٦): التراكيب الكيميائية للمبيدات الفطرية التي تثبط التخليق الحيوي للاستيرول

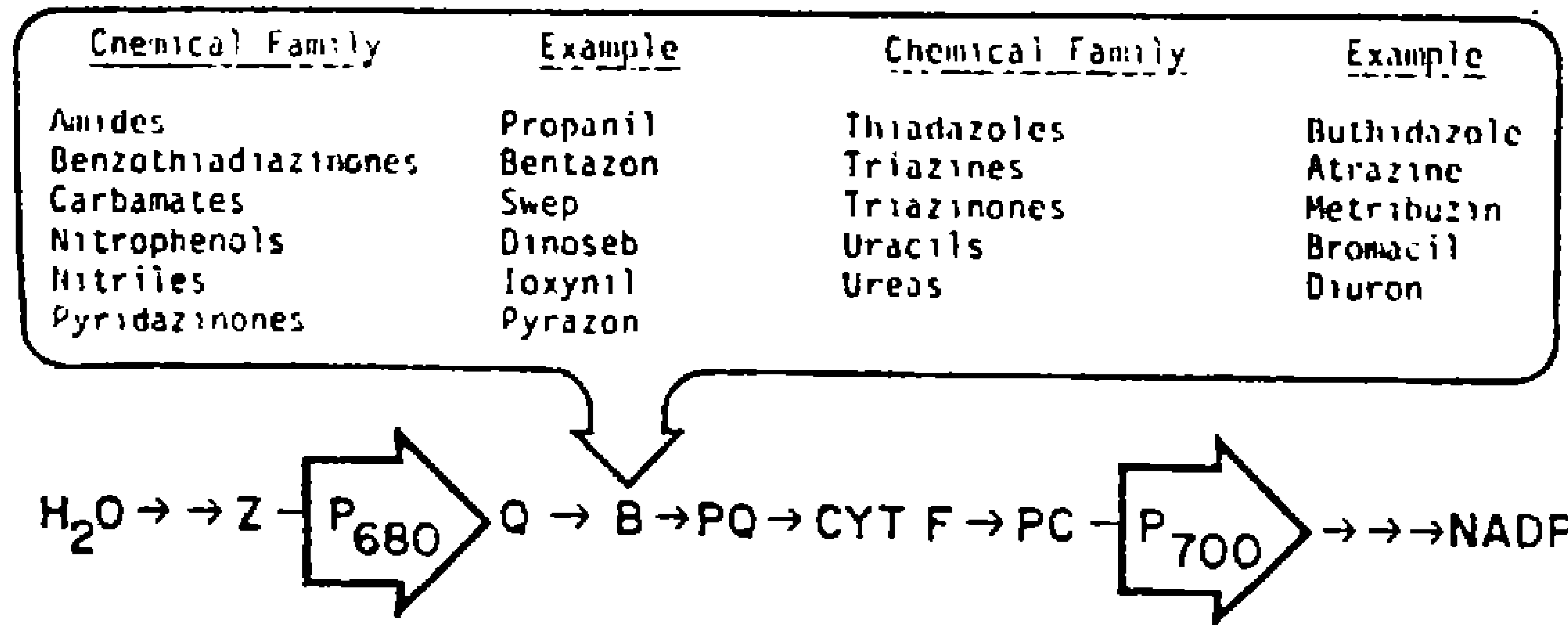


(1) lanosterol, (2) 24-methylenedihydrolanosterol, (3) 4,4-dimethylfecosterol, (4) 4α-methylfecosterol, (5) fecosterol, (6) episterol, (7) ergosterol, (8) 4,4-dimethylzymosterol, (9) 4α-methylzymosterol, (10) zymosterol, (11) obtusifoliol, (12) 14α-methylfecosterol, (13) ergosta-8,22,24(28)-trien-3β-ol, (14) ergosta-8,22-dien-3β-ol.

شكل (٦-١٧): مسارات التخليق الحيوي للارجوستيرول في الفطريات والخميرة موضحا المواقع التي حدث فيها تثبيط بواسطة المبيدات الفطرية ونواتج تغيير المسارات.

(٥) الخصائص الجزيئية للمواقع المستهدفة لمبيدات الحشائش التي تؤثر علي نقل الكترون البناء الضوئي Photosynthetic Electron Transport

في مقالة للباحث C-J-Arntzen ومعاونوه في معمل بحوث النبات بجامعة ميتشجان بامريكا. التفاعلات الضوئية للبناء الضوئي يحاط او يعال او يتوسط بواسطة الغشاء – الصبغة المرتبطة- البروتينات والانزيمات التي توجد في الاغشية الداخلية (ثيل اكويدات thylakoids) للكلوروبلاست. لقد اصبح معروفا الان وجود مركزين للتفاعل تعملان في السلاسل التي تحفز انشطة انتقال نقل الالكترون. من المثير للاهتمام ملاحظة ان كل مبيدات الحشائش التجارية التي طورت قبلا والتي فيها ان تثبيط البناء الضوئي يقترح طريقة فعل واحداث التاثير التثبيطي بمجرد حدوث التفاعلات الضوئية للبناء الضوئي. من بين هذه المركبات عدد كبير من تلك التي لها موقع فعل اولي مع تفاعلات النظام الضوئي II. بعض من هذه التفاعلات موضحة في الشكل (٦-١٨).



شكل (٦-١٨): رسم توضيحي لملخص مسار انتقال الالكترون في البناء الضوئي للنباتات الخضراء. امثلة العائلات الكيميائية الكبري من مبيدات الحشائش التي تتداخل مع المستقبل الثابت الثاني للالكترون (B) علي الجانب المختزل من النظام الضوئي II. PQ - البلاستوكينون، Cyt - سيتوكروم، PC - بلاستوسيانين. P700 - مركز تفاعل الكلوروفيلل للنظام الضوئي PSI.

تفاعلات النظام الضوئي II تتضمن باختصار ازالة الالكترونات من الماء ونقل هذه الالكترونات الي حزمة الليبيد الذائب لجزيئات البلاستوكوينون. لقد اتضح ان الضوء يحفز فعل الشحنة لمركز تفاعل الكلوروفيلل (يطلق عليه P680) مما يؤدي الي توليد مؤكسد قوي لطبيعة كيميائية غير معروفة وهذا المكون يشار اليه بالحرف (Z). بالاضافة الي ذلك فان الانزيم المحتوي علي المنجنيز ++Mn يشترك في ازالة الالكترونات من الماء. المستقبل الاولي الثابت للالكترون لمركز التفاعل يرتبط بشدة بجزئ الكينون ويطلق عليه Q. Q عمل كمستقبل لواحد الكترون ومن ثم يختزل فقط لمستوي انيون الكينون النصفي. اختزال Q يؤدي الي تحت الظروف الفسيولوجية العادية في نقل الالكترون الي ارتباط ثاني هش لجزئ البلاستوكوينون ويختصر بالحرف (B). B بمضي خلال خطوتين في الاختزال الاولي تتمثل في انتقال الالكترون من Q الي B حيث يكون صورة انيون الكيتون النصفي والذي يوجد كنوع كيميائي ثابت تقريبا. نقل الالكترون الثامن من Q الي B تؤدي الي تكوين كينون كامل الاختزال. لقد افترضت الادلة الجارية ان بروتوينة الكينون تتوافق مع تحرره وانفراده من موقع ارتباط البوتين في الوسط الذاتي لليبيد للغشاء. البلاستوهيدروكينون المكون يعمل كمسار لليبيد الذائب الي الالكترونات الناقلة الي خاص متميز للبروتين تمثل الستيوكروم لسلسلة انتقال الالكتون والنظام الضوئي Photosystem (I). تتابع هذه التفاعلات موضحة في الشكل (٦-١٨).

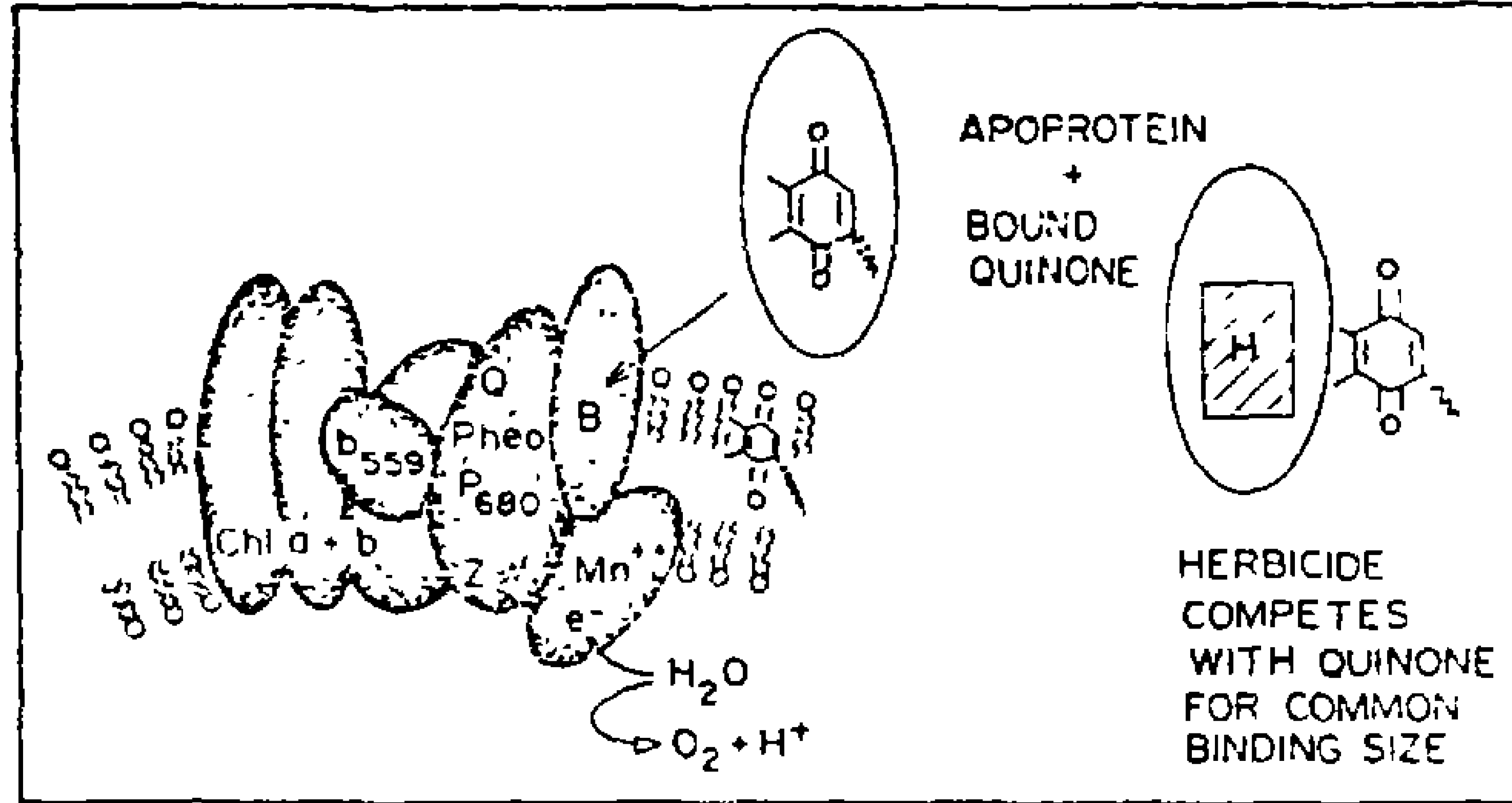
العديد من مبيدات الحشائش التجارية تثبيط نقل الالكترونات في عمليات البناء الضوئي. مع العديد من عائلات الكيميائيات فان هذه التاثيرات تمثل الطريقة الاولية لاحداث الفعل. في السنوات الاخيرة ركز الفريق البحثي البحث عن طبيعة مواقع ارتباط مبيدات الحشائش في اغشية الكلوروبلاست. لقد اهتمت هذه الدراسات في الحصول علي معلومات جديدة نحو فهم عمليات انتقال الالكترونات في البناء الضوئي وكانت هذه المعلومات ذات قيمة كبيرة في تصميم تراكيب كيميائية متميزة تعمل علي هذه العمليات وتصلح كمبيدات حشائش. البولي ببتيدات من قسم ذات الحجم ٣٢-٣٤

كيلو دالتون يعتبر من مكونات النظام الضوئي PS II) II) المعقد اعتبرت ضمن مقترح تقديرات مواقع ارتباط مبيد الحشائش ترايازين. المبيد الذي يحفز انتقال الالكترون الناتج من ارتباط بروابط غير اشتراكية وارتباط عكسي لجزئ واحد من مبيد الحشائش لكل معقد النظام الضوئي PSII. اوضحت نتائج الدراسات الحديثة ان ارتباط مبيد الحشائش بسبب احلال جزئ البلاستوكينون الاصلي (الذي يعمل كحامل ثاني للالكترون علي الجانب المختزل للنظام الضوئي PSII) من موقع الارتباط الخاص به.

وسائل دراسة النباتات البيولوجية في مواقع ارتباط مبيد الحشائش ثم الحصول عليها بواسطة انواع الحشائش التي تحدث طبيعيا والتي طورت مقاومة لفعل مبيد الحشائش ترايازين – لقد اقترح حدوث تغير في التركيب الوراثي لانواع البولي ببتيد ذات الحجم ٣٢-٣٤ كيلودالتون لمعقد النظام الضوئي PSII علي ان يمثل ميكيانيكية هذا النوع من المقاومة. بالاضافة الي ذلك فان الطفرات او النظم المتطورة للطحلب الاخضر كنت تتميز بالتخطيط للبولي ببتيد الاخري المحددة لمعقد النظام الضوئي PSII وهو العامل المحدد لارتباط وفعل مبيد الحشائش.

الارتباط بروابط غير اشتراكية لمبيدات الحشائش علي اغشية الكلوروبلاست يمكن ان تستكشف عن طريق قياس ارتباط المثبطات المعملة اشعاعيا مع اغشية Thylakoid المعزولة. لقد وجد الباحثان تيشر وستروتمان (١٩٧٧) وجود تنافس بين بعض اقسام مبيدات الحشائش الترايازينات واليوريا في دراسات الارتباط. الدراسات تجري الان لتوضيح ان كل المركبات الموجودة في الشكل (٦-١٨) تتداخل تنافسيا للارتباط في المنطقة الشائعة من الغشاء. لقد تم تفسير هذه البيانات علي ان كل مبيدات الحشائش الموجهة لاحداث الفعل علي النظام ps ii تتداخل مع مكونات البولي ببتيدات لهذا النظام في المنطقة العامة. لقد اضاف البحاث ان كل قسم من مبيدات الحشائش يتطلب بقايا خاصة ولكنها ليست متطابقة من الحمض الاميني لهذه البولي ببتيدات كما هو الحال مع وجود تداخل في ارتباط مبيدات الحشائش داخل غشاء الكلوربو بلاست.

في هذا المقام ومع التفسير عن طريق التنافس بين الكينونات المخلقة ومبيدات الحشائش والذي يخلق مكان الارتباط للمستقبل الثابت الثاني للالكترون (B) والشكل(٦-١٩).



شكل (٦-١٩): نموذج يوضح كيفية احداث الفعل في النظام الضوئي PS II بواسطة مبيدات الحشائش الموجهة. النظام التركيبي للبولي ببتيدات والعوامل المرافقة المرتبطة بها والتي تميز معقد النظام الضوئي PS II موضحة علي اليسار. الببتيدات العديدة المنفردة موضحة ببساطة كمكونات بيضاوية او كروية للمعقد حيث ان تفاصيل البروتين غير معروفة. العديد من البولي ببتيدات للمعقد تعمل وتخدم الارتباط غير الاشتراكي للكلوروفيل a و b. مركز تفاعل الببتديات العديدة يظن انه يرتبط Z , Q (المانع الاولي المستقبل الثابت للالكترون) لمركز تفاعل الكلوروفيل P680. الفيوفيتين Pheophytin (pheo) يشترك في الفصل الاولي للشحنة عند مركز التفاعل. البولي ببتيدات ذات السطح المعرض جزيئيا للمعقد يعمل علي الارتباط العكسي لجزئ البلاستوكوينون كما هو واضح مع (B) في الشكل علي الجانب الايمن. العامل المساعد الكينون ل B يرتبط عند الاكسدة ولكنة يتفرق عندما يختزل الي الالكترونات الموجهة الي النظام الضوئي PSI. مبيدات الحشائش الموجهة للنظام الضوئي PS II تحل محل الكيتون تنافسيا عند موقع الارتباط هذا. التغيرات في الاحماض الامينية في منطقة موقع الارتباط يمكن ان تغير من مقدرة مبيدات الحشائش اختياريا و/او الكينون علي الارتباط.

(٦) انواع الاكسجين السامة وفعل مبيدات الحشائش: **Toxic oxygen**

في مقالة للباحث Alan D. Dodge في كلية العلوم البيولوجية جامعة Bath بالمملكة المتحدة. اطلاق الاكسجين بواسطة النباتات يعتبر من العلامات المميزة لعملية البناء الضوئي حيث عرف ذلك منذ اواخر القرن الثامن عشر. في السنوات الاخيرة وجدت علاقة معقدة وبين اجهزة البناء الضوئي والاكسجين عندما تم الكشف عن التنفس الضوئي Photorespiration وتداخل انزيم الكربوكسلة ribulose 1.5 – biphosphate مع الاكسجين. خلال التمثيل الضوئي النشط يكون مستوي الاكسجين داخل الكلوروبلاست اعلي منه في السيتوبلازم المحيط ولكن التركيز ربما يكون غير كافي لاحداث عدم نشاط خطير في الانزيم. من الامور الاكثر تاثيرا علي تكامل الكلوروبلاست ما يحدث من انواع الاكسجين السام مثل الاكسجين المفرد ($^1O_2$) والسوبر اكسيد ($O^{\cdot-}_2$) وقواعد الايدروكسيل (OH*) وفوق اكسيـــــــد الايدروجين (H2O2). O2 و OH علي وجة الخصوص قادرة علي تحفيز تفاعلات الاكسدة الفائقة في الاحماض الدهنية غير المشبعة في الغشاء وكذلك اكسدة بعض الاحماض الامينية لبعض البروتينات وغيرها من المكونات الخلوية. امتصاص الاكسجين بواسطة التنفس الضوئي واعادة تدوير ثاني اكسيد الكربون تحدث بدرجة متزايدة تحت مستوي محدود قليل من ثاني اكسيد الكربون او مستويات عالية من الاكسجين ومن ثم يقل تكوين انواع الاكسجين السامة. يمكن تحقيق هذا الهدف باستخدام الطاقة الكيميائية الضوئية للكلورفيلل الفردي(^{1}CHL) ومن ثم تقل من تيسير الكلوروفيلل الثلاثي(^{3}chl) للتداخل مع الاكسجين (مثل $^3o_2$) لانتاج $^1O_2$ وكذلك NADPH و ATP المتولد بواسطة سلسلة نقل الالكترون واختزال امكانية انسياب الالكترون الي الاكسجين.

بالرغم من وجود هذا النظام الوافي للتنفس الضوئي المنظم ذاتيا فان الكلوروبلاست تملك مدي اضافي من وسائل الحماية والتي تقلل السمية من جراء الاضرار التي تسببها انواع الاكسجين. ثغور الكلوروبلاست تحتوي علي نحاس–زنك سوبر اكسد ديسميونيز (SOD) والذي يساعد فقد الطفرة O^{*-}_2 الي H2O2. O^{*-}_2 قد

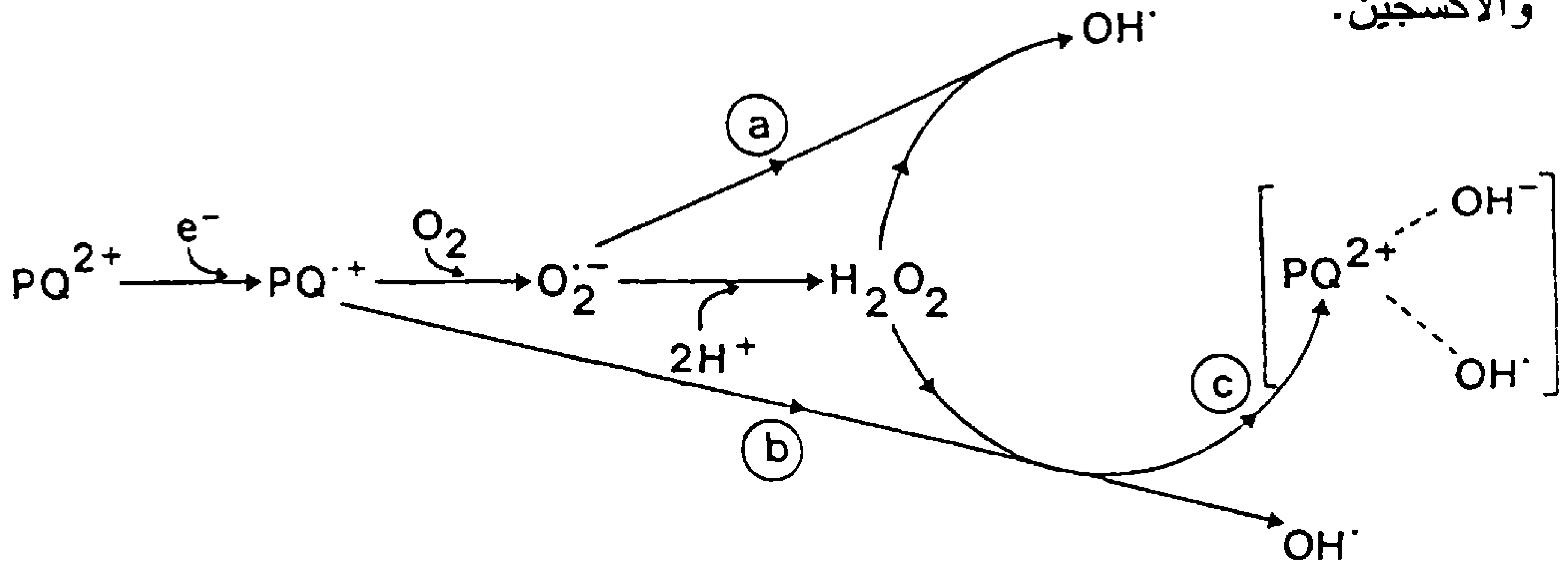
يزال او يكنس بواسطة المنجنيز الرابط للثيل اكويد thylakoid او بواسطة اسكوربات والتي تحدث علي مستوي ٢,٥ ملليمول داخل H2O2 الكلوروبلاست والتي تستطيع تثبيط نشاط SOD والذي يحمل الازالة بواسطة التفاعل المشترك للاسكوربات بيروكسيديز وكذلك الجلوتاثيون ريذكتاز. توليد $^1O_2$ يحجم بواسطة الكاروتينويدز وتوجد في حاولي ١/٥ مستوي الكلوروفيلل (II) والتي تقلل من هياج واثارة الطاقة في ^3CHL.

التاثير الضار لانواع الاكسجين السام في النباتات تقل وتحجم بواسطة عدد من ميكانيكيات الحماية. الميكانيكيات تشمل Superoxide dismutases للسوبر اكسيد، والكتاليز والاسكوربات بيرواكسيديز لفوق اكسيد الايدروجين، والكاروتينويدز للاكسجين الفردي والكلوروفيلل الثلاثي والالفا-توكوفيرول للشقوق الحرة مثل الايدروكسيل. العديد من مبيدات الحشائش تحدث فعلها السام بتحطيم او احتواء عالي لهذه الانزيمات. مبيدات الحشائش من مجموعة bipyridylium تختزل بواسطة نقل الكترون الكلوروبلاست الي شق وحيد الرابطة Univalent radical الذي تعاد اكسدتة بواسطة الاكسجين الجزيئي لتوليد شق انيون السوبر اكسيد. شقوق الايدروكسيل تنتج من فوق اكسيد الايدروجين والسوبر اكسيد في تفاعل من نوع Haber-Weiss او من فوق اكسيد الايدروجين وشق مبيد الباراكوات. مبيد حشائش الداي فينيل ايثير المسمي اوكسي فلورو فوق قد يعمل بنفس الطريق. الجدول (٦-١٠) يوضح تقنيات الدفاع في الكلوروبلاست كما تحدث مع كل نوع من انواع الاكسجين السام.

جدول (٦-١٠): نظم التخلص او لكنس انواع الاكسجين السام داخل الكلوروبلاست.

O2 species	Stroma	Thylakoid
$^1O_2$	Ascorbate, glutathione	Carotenoids
$O^{\bullet -}_2$	CU-ZN SOD	Mn
OH*	ASCORBATE	α-tocopherol

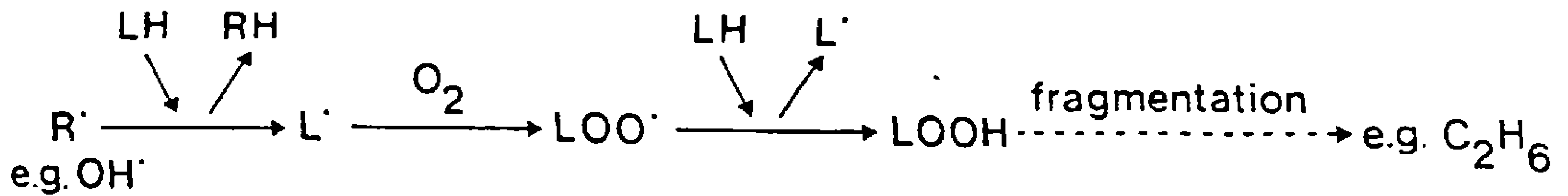
شكل (٦-٢٠): يوضح التداخلات الممكنة بين مبيد الحشائش باراكوات الشــق(dp*+) والاكسجين.



شكل (٦-٢٠): التداخلات بين شق الباراكوات (pq+) والاكسجين.

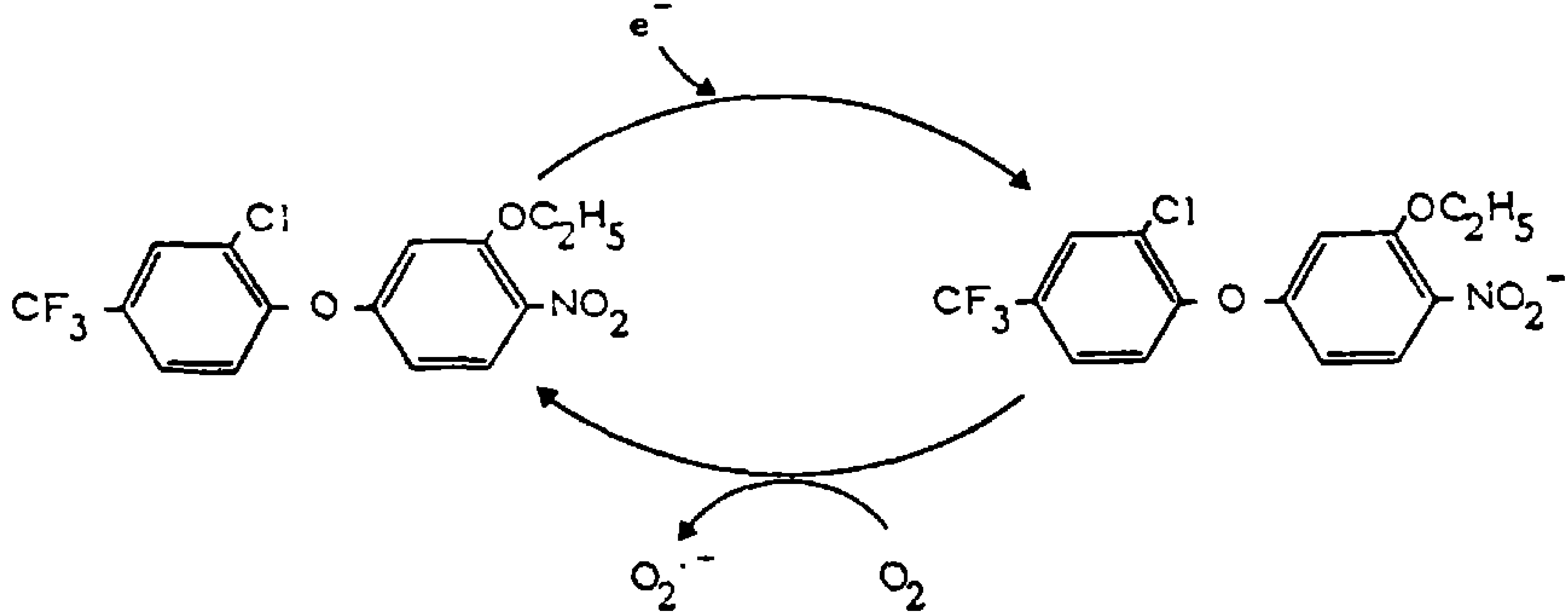
مبيدات الحشائش التي تثبط نقل الالكترون في عملية البناء الضوئي تعمل علي واحد من اماكن الفعل الكبري. عندما يتم تثبيط انسياب الالكترون فان الكلور وميثيل المفرد النشط يمر الي الحالة الفردية طويلة الحياة. التداخل بين الكلوروفيلل الثلاثي وشقوق الايدروكسيل توجد علي الاحماض الدهنية غير المشبعة لليبيدات الغشاء بواسطة تحفيز تفاعلات الاكسدة الفائقة. هذا يؤدي الي تحطم الغشاء ومن ثم عدم انتظام النظام الخلوي.

شكل(٦-٢١): فوق اكسدة الاحماض الدهنية غير المشبعة (LH) التي تحفز بواسطة الشق الحر(R*) L شق ليبيد حر، LOO= شق ليبيد فوق مؤكسد، LOOH يساوس ليبيد بيروكسيد.

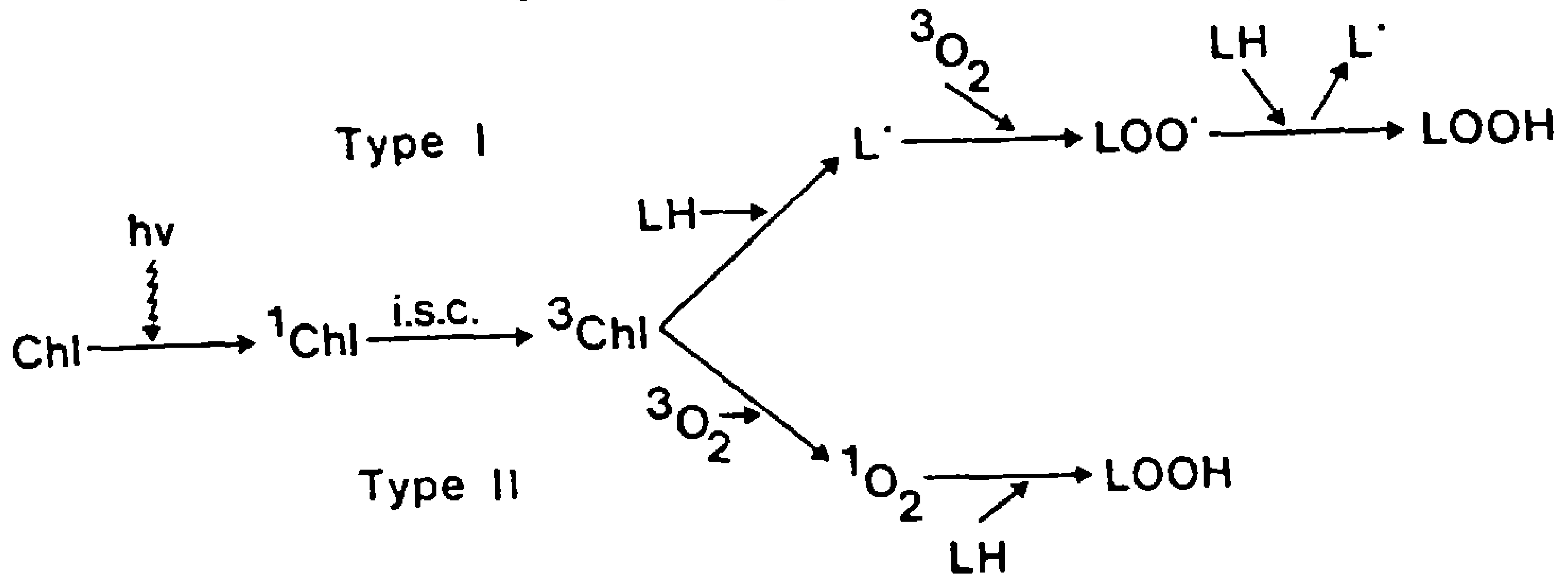


شكل (٦-٢١): فوق اكسدة الاحماض الدهنية غير المشبعة (LH) المحفز بواسطة الشق الحر (R*).

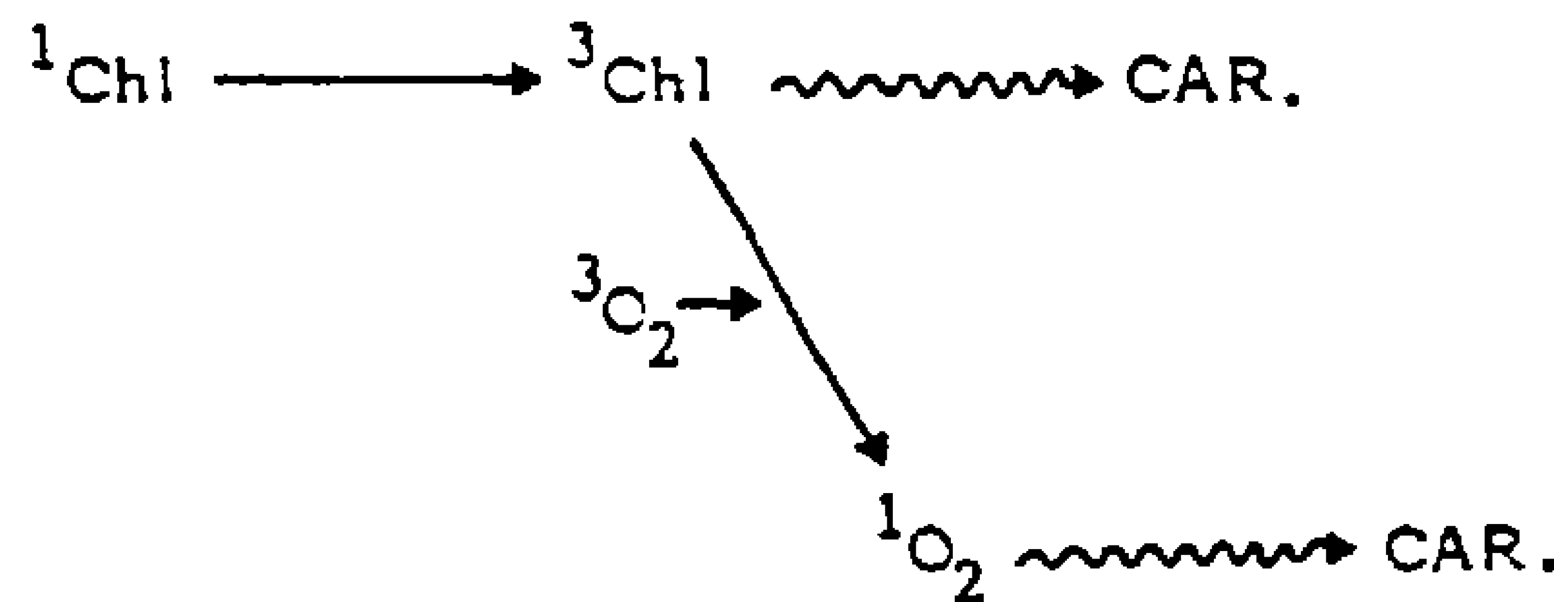
The peroxidation of unsaturated fatty acids (LH) induced by a free radical (R*). L, lipid free radical; LOO, peroxidized lipid radical; and LOOH, lipid peroxide.



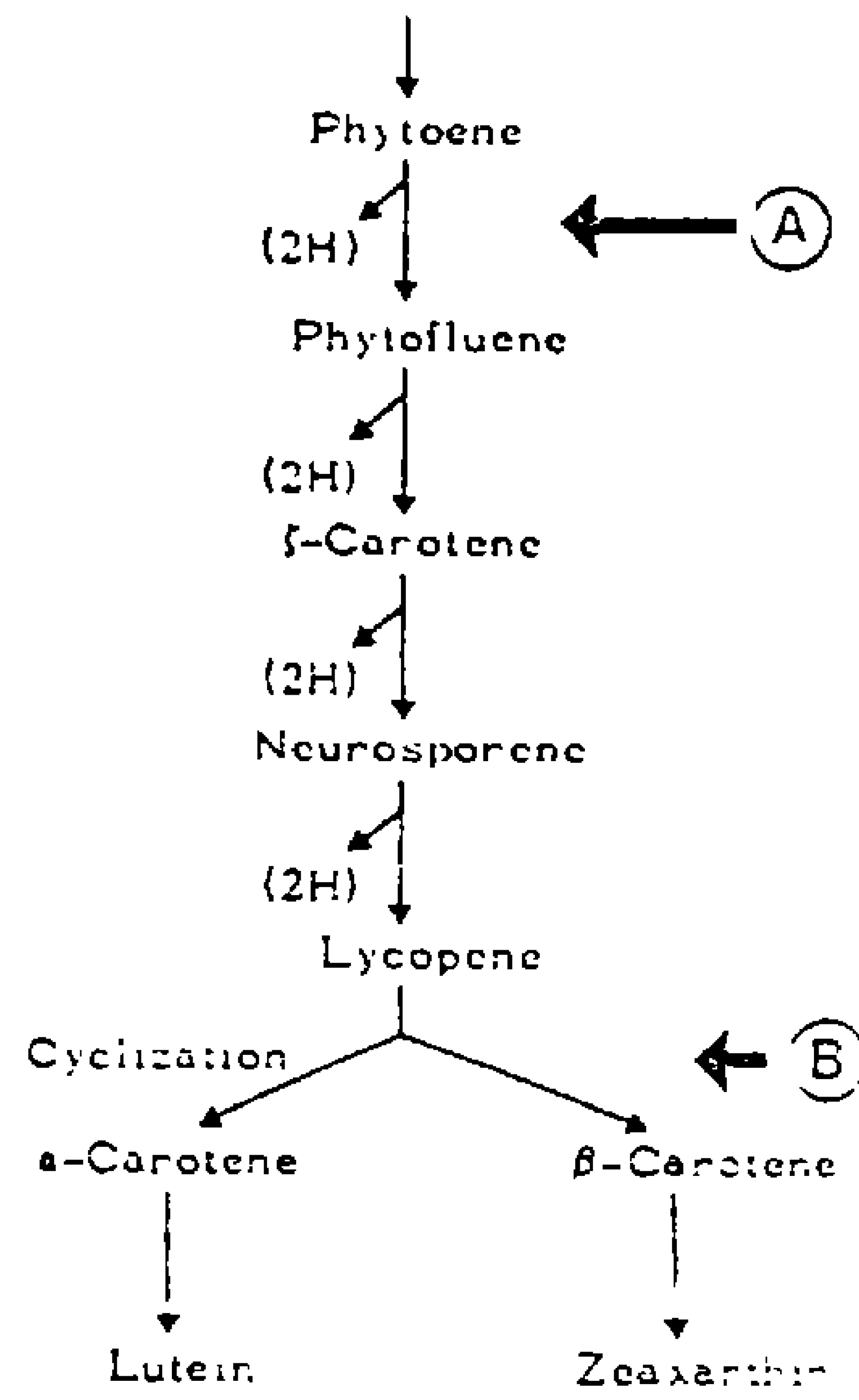
شكل (٦-٢٢): التداخل الممكن للاوكسي فلوروفين مع نقل الالكترون والاكسجين.



شكل (٦-٢٣): شكل توضيحي لتلف الاحماض الدهنية غير المشبعة (LH) التي تحفز بتفاعلات النوع I , II , $^3O_2$ تمثل الحالة الثلاثية او الارضية للاكسجين.



شكل (٦-٢٤): الدور المزدوج بصفات الكاروتينويد للكلوروبلاست.



شكل (٦-٢٥): ملخص لنظام التخليق الحيوي للكاروتينويدز التي توضح التثبيط الممكنة لمبيدات الحشائش.

الباب السابع

نماذج من تخليق بعض انواع المبيدات ومنظمات النمو للمركبات الحيوية

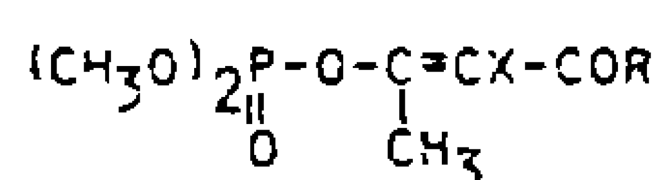
الباب السابع

نماذج من تخليق بعض انواع المبيدات ومنظمات النمو للمركبات الحيوية

أولا: مركبات الكربونيل عديدة المجموعات الدالة الفا وبيتا وغير المشبعة: المخلفات للمبيدات

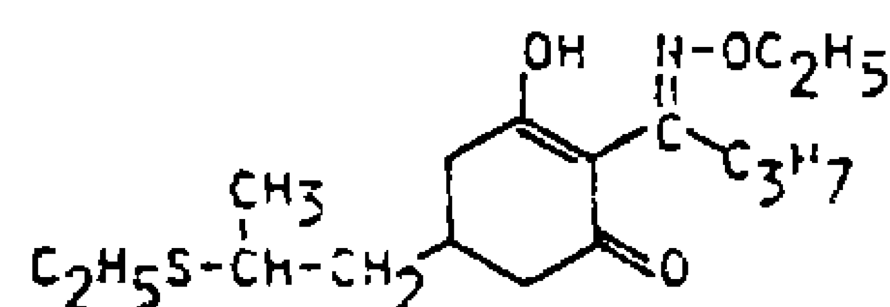
Alpha, Beta-Unsaturated Polyfunctional Carbonyl Compounds: Synthons for Pesticides

نظام الكربونيل متعدد المجموعات الدالة غير المشبعة الفا وبيتا ويمثل ملامح الخصائص التركيبية للعديد من المركبات الفعالة حيويا وكثير منها من بادئات لها نفس التركيب الاساسي من خلال التحولات غير المعقدة. الادراك القليل او الكثير في التركيب النهائي يوضح ان العناوين البارزة لبعض المركبات تلعب دورا في أي خطوة من خطوات التخليق. بعض الامثلة موضحة في الشكل (٧-١) ومعظم المركبات هذه دخلت في مرحلة الاتجار والتطبيق الفعلي في مكافحة الافات.

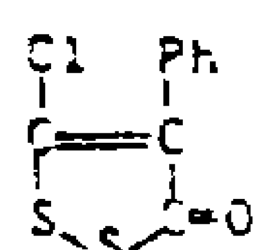


R=OCH$_3$, X=H: Phosdrin® (Ref. 1a)

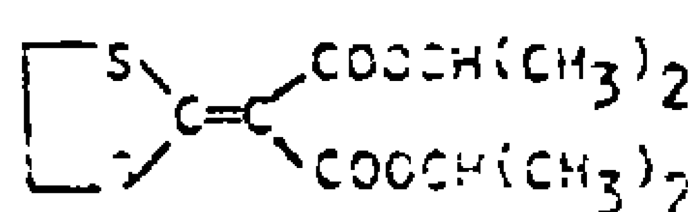
R=N(C$_2$H$_5$)$_2$, X=Cl: Dimecron® (Ref. 1b)



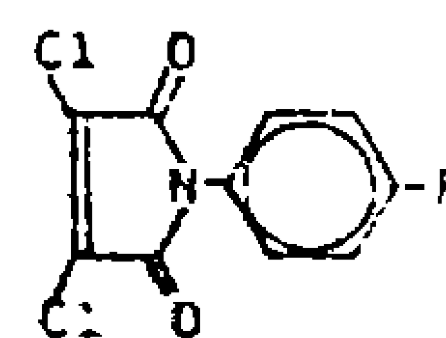
Poast® (Ref. 2)



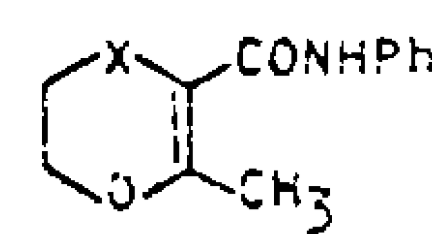
[illegible] (Ref. 3)



Fuji-one® (Ref. 1c)

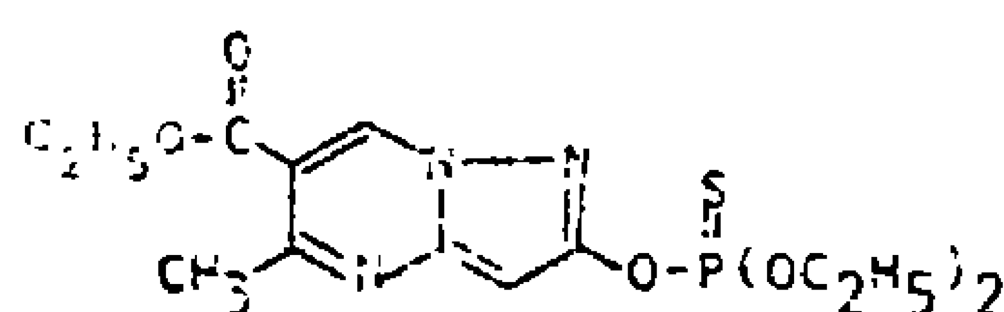


Sparticide® (Ref. 1d)

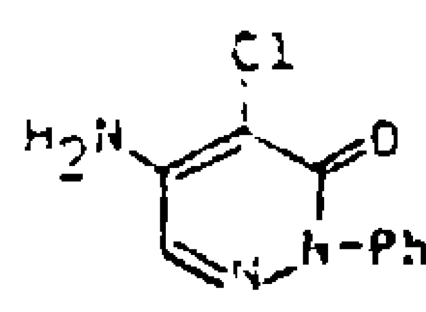


X=S: Vitavax® (Ref. 1e)

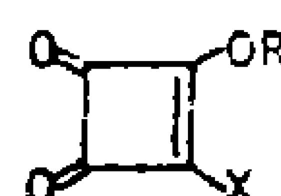
X=CH$_2$: Sicarol® (Ref. 1f)



Afugan® (Ref. 1g)



Pyramin® (Ref. 1h)



Moniliformin (X=H, R=Na) and related compounds (Ref. 4)

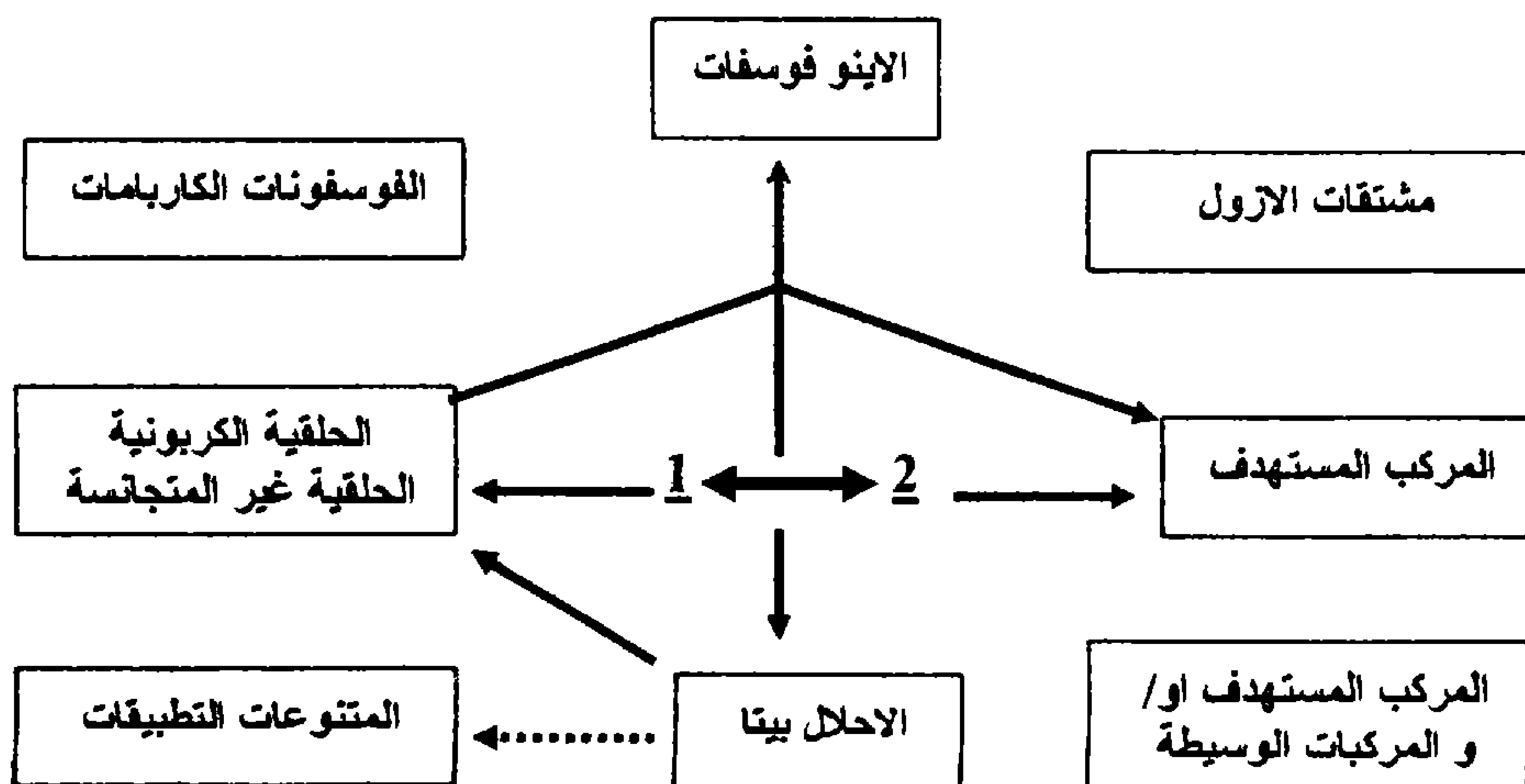
Fig. 1. Pesticides involving title compounds.

شكل (٧-١): المركبات العلامة كمبيدات افات

هذه السمة او الصفة الشائعة شكلية ولو انها في أي حالة تعني الاستعانة والاسترشاد بهذا التركيب خلال العمل التخليقي من اقترابات مختلفة ومفهوم واضح. من جهة اخري تزداد قناعة واهتمام البحاث في الحصول علي مركبات في نظام مثل هذا النظام موضح التناول بسبب المتنوع التخليقي والتفاعلات المتاحة يمكن الحصول علي بعض المركبات الفعالة بيولوجيا مع وجود احتمالات الحصول علي مركبات اضافية وسيطة تفيد في تطبيقات التخليق العريضة والواسعة. في هذا المقام سوف نركز ونلقي الاضواء علي المركبات الفاتحة ذات الصيغة البنائية الشائعة 1 و 2 .



نحن لسنا في مجال تشويش القارئ بكم من المعلومات عن امكانيات التخليق والتفاعلات التي تستخدم في كيمياء المبيدات ولكننا سوف نشير لاهم النتائج للعمل الذي يتم في معامل شركة هوكست في المانيا وهي من الشركات الرائدة في مجال المبيدات والادوية وغيرها من الكيميائيات تتركز وتوجة مجهودات الفريق البحثي في اربعة اتجاهات ريئسية كما هو واضح في الشكل (٧-٢)



شكل (٧-٢): طرق التخليق باستخدام الصيغ البنائية التركيبية 1 , 2.

- **النواحي العامة في اختيار المواد البادئة 1 , 2:**

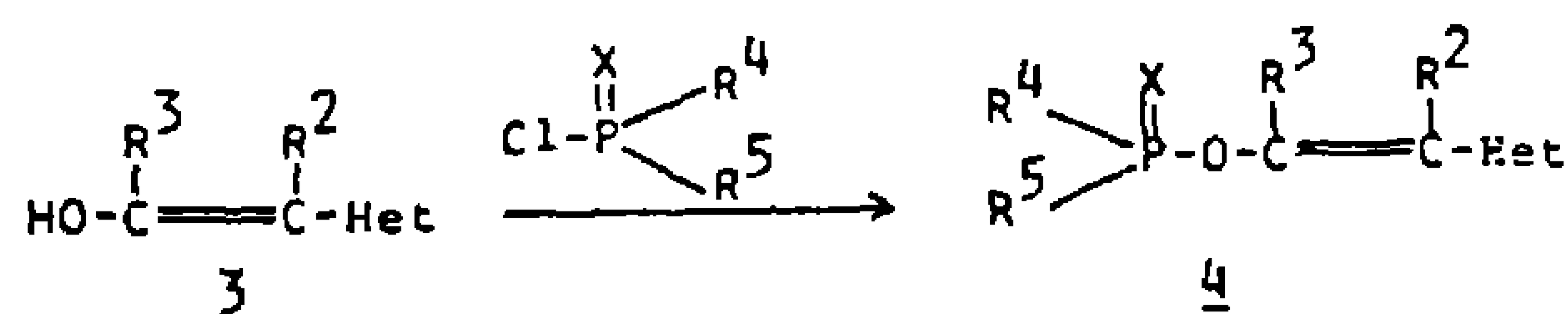
المركبات البادئة 1 , 2 يتحول احدهما للاخر ويمكن الحصول عليها بسهولة من طرق التخليق الاساسية:

- B- كلوروفينيل الدهيدات بواسطة تفاعل فيلسماير Vilsmeier reaction.
- B- كلوروفينيل كيتون بواسطة تفاعل فرايدل كرافتس من الكلوريدات الحامضية او القلويات او الكلورالكينات.
- B- كلوروفينيل كيتون ومشتقات حامض الكربوكسيليك بواسطة تفاعلات التكثيف لمركبات الكربونيل يتبعها احلال مجموعة الايدروكسيل في الانيولات 2 الناتجة بواسطة الكلورين. بالاضافة الي ذلك توجد طرق خاصة تحقق مميزات مثل التخليق التقني لحامض ماكوكلوريك في البيوتينديول والكلوريد (المرجع ٥).

عودة الي التفاعلية نقول انه بالاضافة الي التفاعلات الخاصة , COR1 , R2 R3 والرابطة الزوجية فان تركيب الكلوروفينيل للمركب 1 ملائم بوجة خاص لتحقيق كل العمليات الاساسية الهامة في الوضع 2-Position.

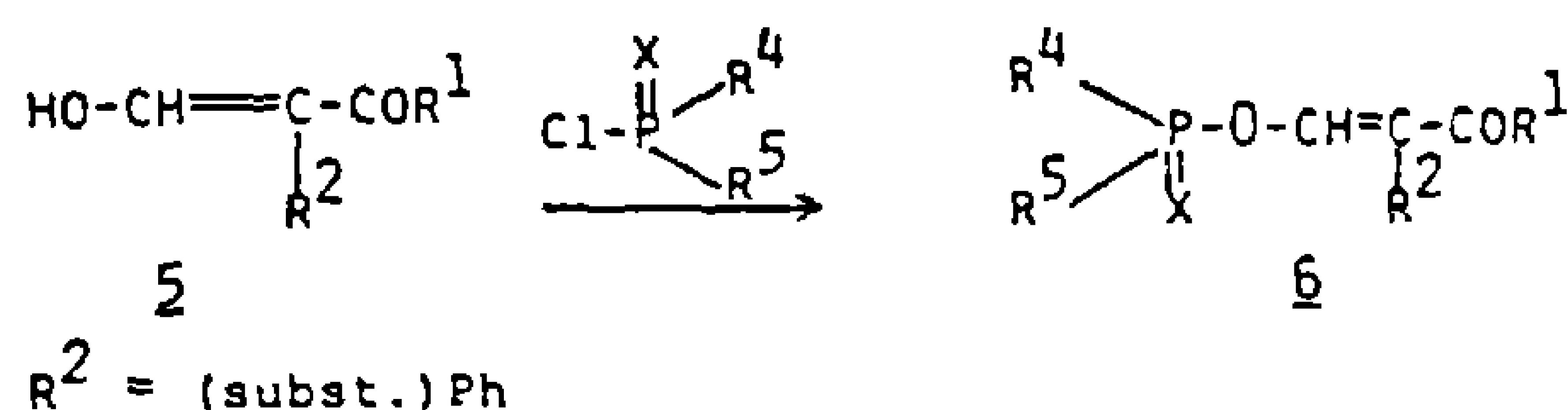
- **الانيول فوسفات او فوسفونات Enol phosph (oh) ates:**

في البحث عن مشتقات جديدة ذات مواصفات وخصائص افضل وجدت مصادر جديدة لتزويد الفريق البحثي بالبادئات precursors لتخليق الانيول فوسفات والفوسفونات بالطرق القياسية. فيما يلي استعراض لبعض الامثلة الحديثة: التركيب 4 وهو من الكربونيل الذي يدخل في النظام الحلقي غير المتجانس (مرجع-٦) وقد اظهرت نشاط عالي ضد مدي واسع من الحشرات والاكارمسات مع نشاط ملحوظ ضد الفطريات ايضا.

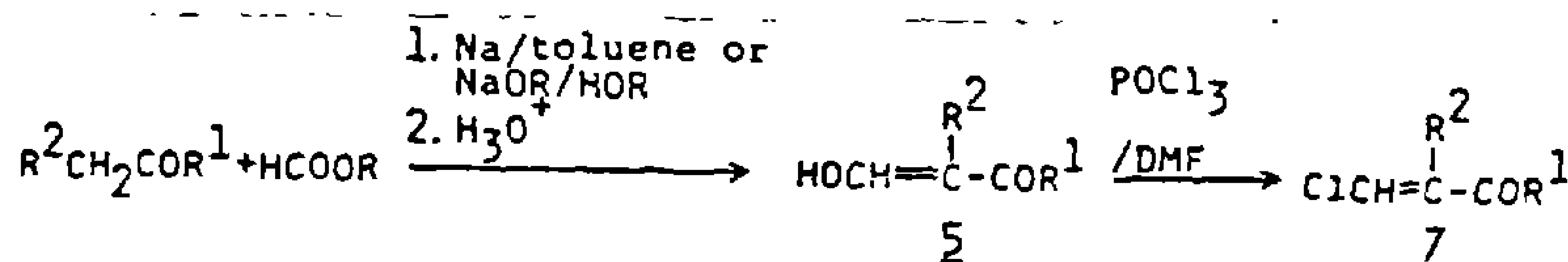




التركيب 6 المشتق من الاسترات ٢-اريل-٣-هيدروكسي-اكريليك 5 فعالة ضد الاكاروسات



بوجة عام ثبت ان المركبات 5 مفيدة كمواد وسيطة فيما يتعلق بامكانيات الحصول عليها وتحويلها الي مركبات اخري كما في الشكل (٧-٣).



5: COR^1 represents ketone, carboxylic acid derivative, especially $COOCH_3$
R^2 (subst)Ph, RS, RO, R-N(CHO)-, 1.2.4-triazol-1-yl, various heterocycles.

7: Carboxylic acid derivatives 7: Starting from $R=CH_3$ and $R^1=CH_3O$
$R^1=OR \longleftarrow R^1=CH_3O \longrightarrow R^1=OH \longrightarrow R^1=Cl \longrightarrow R^1=NRR'$

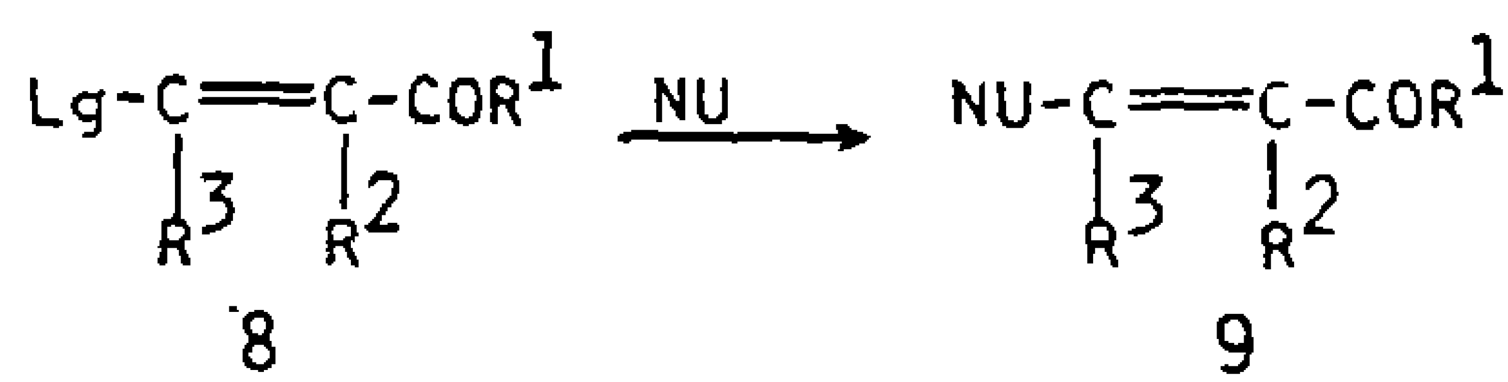
شكل (٧-٣): تخليق واشتقاق المركبات 7

خلافا للتحول في العديد من الانيونات 2 الي 1 والذي يتطلب تفاعل عنيف يؤدي احيانا للحصول علي مجاميع اخري من الجزيئات بانتاجية غير كافية بينما الانيولات 5

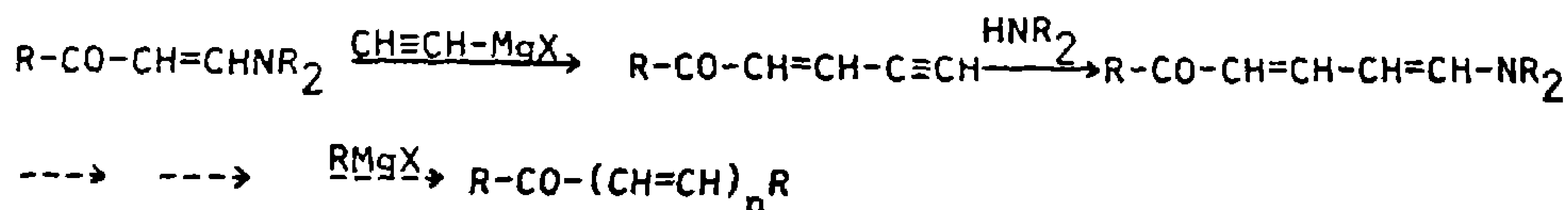
تتحول الي 7 بانتاجية عالية تمت ظروف تفاعل معتدلة. بالاضافة الي ذلك فان R1 يمكن ان يتغير في مرحلة الكلوروفينيل 7 بدون أي مشاكل بالنظر الي خصائص المركب 7. لقد استتبع ان الاسترة الانتقالية والتحلل المائي وتكوين الاميدات في الكلوريدات الحامضية ممكنة قبل احلال الكلورين في موضع الفينيليك. هذا التفاعل يجري في خطوة متتابعة. احلال المجموعات الاحلالية في موضع الفينيل بواسطة المواد النيوكلوفيلية الاينونية والمتعادلة تاكدت في العديد من الاصدارات بوصف تطبيق التخليق (المرجع-٧) وكذلك الكيمياء الفراغية والنواحي الميكانيكية (مرجع-٨).
الشقوق المقدمة تبعا للمعادلة التالية مثل:



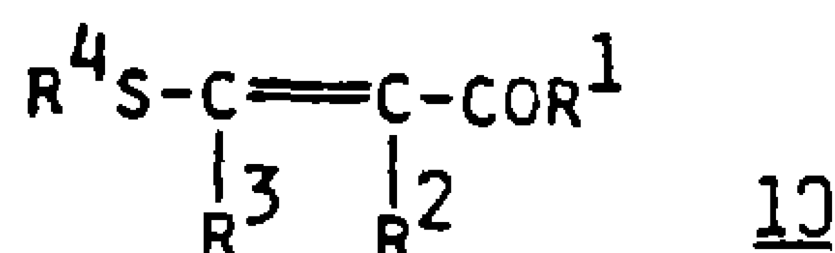
NU=RS, ROCSS, RSO2, RR`N, RR`R``N+, CN, SCN, RR`P, P(OR3), RR`R``C.



في معظم الحالات تكون المركب 1 مواد بادئة مناسبة وفي بعض الاحيان تعتبر ميزة لاستخدام المجاميع التاركة بخلاف الكلورين مثل RR`N, OR, OH علي التوالي لكي تكيف امكانية الحصول عليها وتحقيق التفاعلات. ادخال مجاميع NO2, CN تعتبر ميزة من/عبر Lg= RR`R``N+ ، RR`R``C وتقدم بواسطة المركبات المعدنية العضوية من/عبر Lg=RR`N. حيث ان المعادلات المرفقة توضح استخدامات متعددة للطريقة الاخيرة التي وصفت لبناء هياكل الكربون للكيتونات المرتبطة (مرجع-٩).



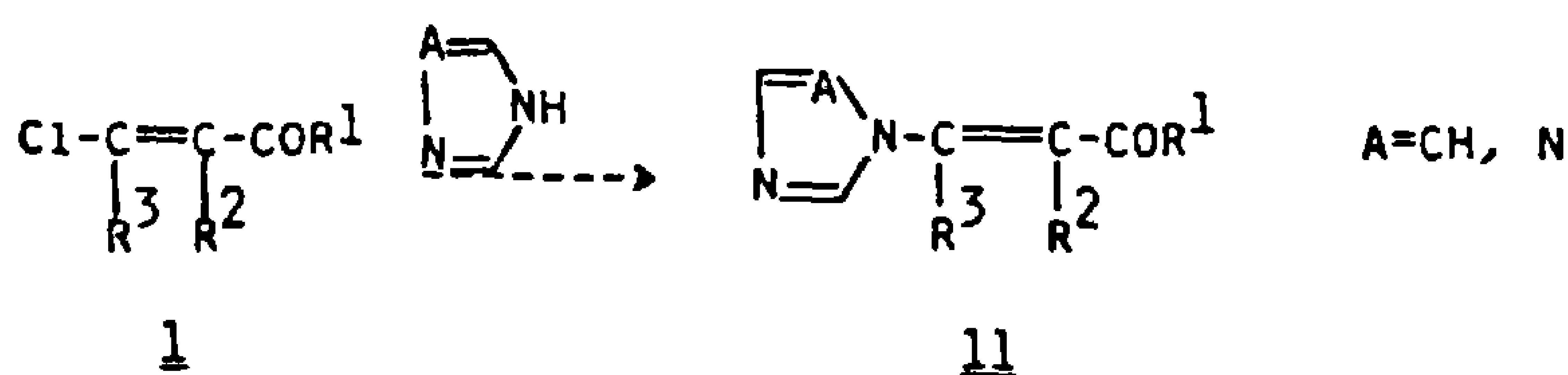
بالاضافة الي الاستخدام كمواد وسيطة فان البادئات 8 تقدم اساس للمركبات الفعالة النشطة كمبيدات فطرية ضد مدي واسع من الفطريات الممرضة للنباتات وهي مركبات ذات التراكيب العامة ١٥



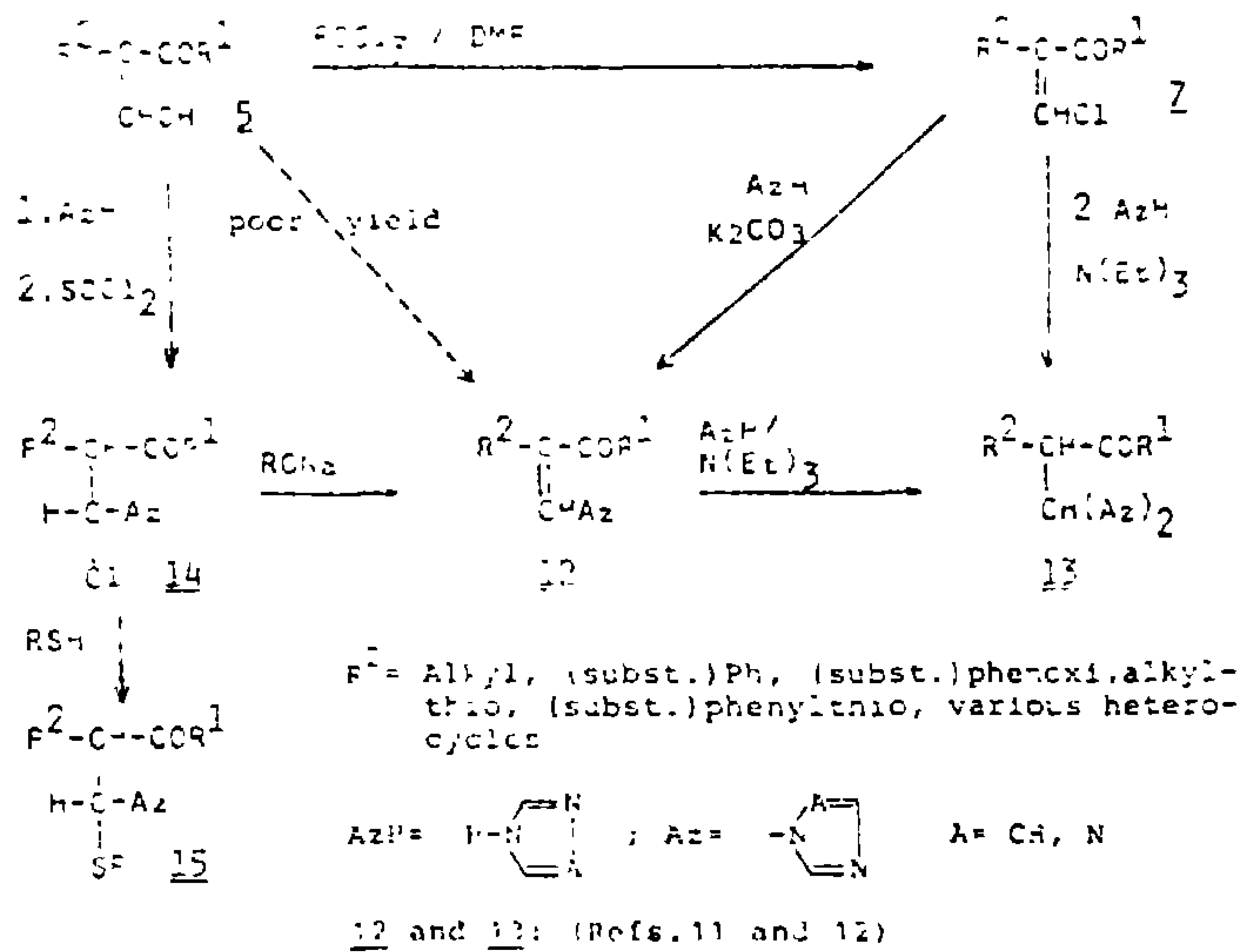
لذلك فان العديد من المراكز النيوكلوفيلية الكبريتية مع المركب 8. ليس من الضروري توصيف R1-R4 حيث المجال الواسع للاحلالات في المركبات الفعالة تمثل ملامح وخصائص هذه المجموعة. لقد تم تغطية امثلة للتراكيب ١٥ البسيطة التي امكن الحصول عليها (المرجع-١): R3=H ، الكيل ، فينيل احلالي ، R2=COR1 ، CN، NO2 ، RSO2 ، COR1 والتي تمثل الكيتونات والاسترات. سوف تعطي مثال اخر في المركب 26

- ■ مشتقات الازول Azole derivatives

- من بين المشتقات التي يمكن الحصول عليها بالاحلال النيوكلوفيلي للفينيليك كانت مشتقات الازول ذات الاهتمات المثير. تتكون هذه المشتقات من مجموعة جديدة من الازوليدات شديدة الثبات من الفينيل كما في حالة المركب الموضح في الشكل التالي:
- مشتقات الازول 12-15: الحصول علي المجاميع الاربعة لمشتقات الازول



15, 14, 13, 12 اظهرت فاعلية بيولوجية مثيرة للاهتمام وهي من ملامح وسمات المواد الوسيطة 5 (R3 في 1 تمثل الايدروجين) كما هو واضح في الشكل (٧-٤).



شكل (٧-٤): تكوين مشتقات الازول من المركب 5

• التخلق Synthesis:

علي خلاف الاينامينونات enaminones من المركب 5 والاميتات الثانية فان المركب 12 لا يتحصل عليه مباشرة من المركب 5. كيتونات الكلوروفينيل واسترات الكربوكسيليك 7 تعتبر المركبات الفاتحة في تخليق المركب 12 ,13. من الامور المثيرة للاهتمام مشتقات حامض الكربوكسيليك 7 ونظام الاشتقاق لهذه المركبات موضح قبلا في الشكل (٧-٣). تسخين المركب 7 مع الازول والايميدازول في مذيب داي ميثيل فورماميد او الاسيتونتريل في وجود كربونات البوتاسيوم تعطي المركب 12 بانتاجية عالية. التسخين الاضافي للمركب 12 مع ازول اضافي في التراي ايثيل امين تعطي الامينالات 13 والذي يمكن الحصول عليه مباشرة من المركب 7.

الحصول علي وتكوين الامينالات 13 يعتمد علي التاثير التنشيطي لمجموعة الكربونيل R2 والازول:

- القابلية العالية لتكوين المركب 13 وصعوبات تخليق المركب 12 بدون تكوين اضافي للمركب 13 والتي لوحظت في تفاعل الكيتونات 7 مع الترايازول ، R2 = فينيل (احلالي).

- تحكم سهل لانتاج المركبات 12 , 13 ممكن تحقيقة في تفاعل الاسترات 7 مع الترايازول.
- انتاج قليل او عدم تكوين المركب 13 علي الاطلاق وهذا يعني من جهة اخري تخليق غير معقد للمركب 12 بدون أي مشكلة حول اية اضافات اخري وهي تماثل تفاعل الاميدات والنتريلات (COR1 تمثل CN, CONR`R2) مع أي ازول واسترات 7 تتفاعل مع الايميدازول.

بوجه عام فان الفاعلية العالية للكربونيل الخاص COR1 او المساعدة بواسطة تنشيط المجموعة R2 مثل SR الضرورية للحصول علي مشتقات الايميدازول 13 في محصول كامل او انتاجية معقولة. لحسن الحظ فان الفاعلية البيولوجية العالية ستوضح فيما بعد وامكانية الحصول علي هذه المركبات والفاعلية التي وصفت قبلا. الجانب الايسر من الشكل (٧-٤) يوضح تخليق المركبات 14 , 15 والذي اجري مع AZ=1.2.4-triazole-1-yl = خليط 5 والترايازول تم تسخينها علي درجة ١٠٠°م وعوملت بالثيونيل كلوريد واعطت المركب 14 في محصول كمي. المركب 14 ثابت بشكل مدهش عندما تتعرض للماء. لقد لوحظ احلال الكلورين بعد معاملة المركب 14 مع الميركابتينات والثيوفينولات للحصول علي مشتقات 15 مما يعطي تركيب S.N. اسيتال. الازالة تحدث مع مراكز نيوكلوفيلية قوية مثل اثيوكسيد الصوديوم للحصول علي المركب 12 بطريق بديل.

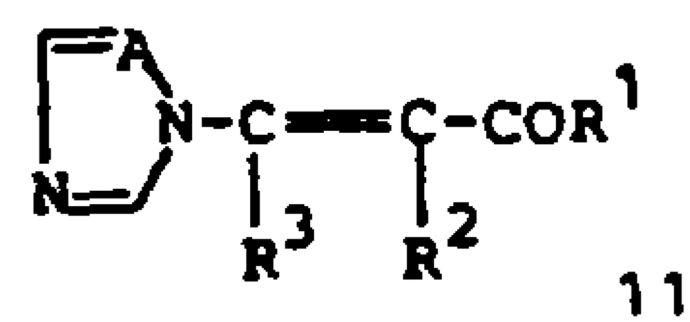
- **النشاط البيولوجي Biological activity:**

الاسترات 12 ، 13 ، 14 ، 15 و AZ = ترايازوليل ذات فاعلية عالية ضد فطريات البياض الدقيقي مثل انواع Erysiphe حيث ان مكافحة ١٠٠% في اختبارات الصوب عند معدل ١-١٠ جزء في المليون تحققت مع عدد من المركبات (مراجع ١١ ، ١٢). الاميدات 12 حيث AZ = ايميدازوليل ذات نشاط عالي كمبيدات حشائش ضد النجيليات الحولية والعديد من الحشائش عريضة الاوراق. تكوين المركبات الثابتة

لتركيب .S.N. , N.N – اسيتال مثل المركبات 13 ، 15 علي التوالي عن طريق اضافة الازولات الي مشتق الالفا والبيتا غير المشبعة وهي محدودة مع R3 = ايدروجين في التركيب العام 11. لذلك فان توسيع احلالات R3 بخلاف الايدروجين يفيد كيميائي التخليق نحو المشتقات 11.

جدول (٧-١): مشتقات الازول 11

Azole derivatives 11



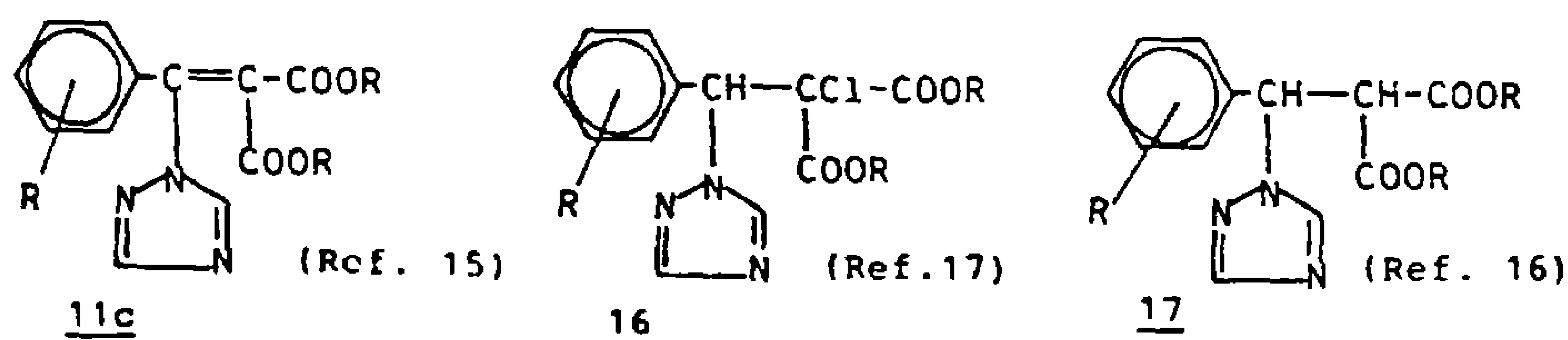
Cpd	A	R^3	R^2	COR^1:
11a	N,CH	(subst)Ph	H	R^1=OR,NRR′
11b	N	CH_3	H	N–N, O, R
11c	N	(subst)Ph	COOR	R^1=OR
11d	N	(subst)Ph	CN	R^1=OR
11e	N	$[(subst)Ph]_3CH$	Cl	R^1=OR
11f	N	(subst)Ph	CH_3	R^1=OR
11g	N	(subst)Ph	R, R, O, O, CH-	R^1=OR

لقد تم اختيار الامثلة في الجدول (١) لاعطاء بعض الافكار عن انشطة والحصول علي المركب 11:

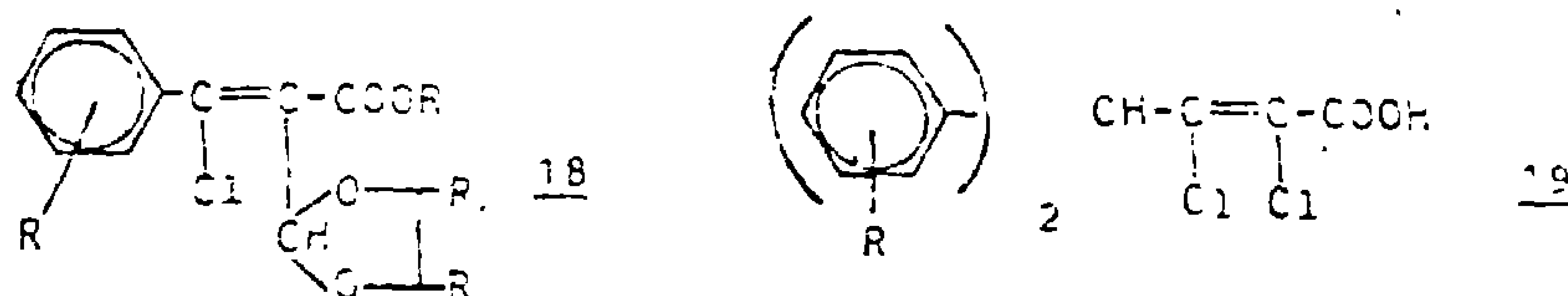
ليس مستغربا ان تكون انشطة المركب 11 مشابهة لتلك المرتبطة بالمركب 12 حيث الايدروجين يمثل R3. علي وجه الخصوص فان الاسترات 11a والتي حدث فيه تغيير داخلي للايدروجين والفينيل (الاحلالي) بالمقارنة بالمركب 12 وهي شديدة الفاعلية ضد البياض الدقيقي (مرجع١٣) والاميدات حيث A=N لها نشاط ابادي عالي ضد الحشائش خاصة النجيليات الهامة مع فاعلية اضافية ضد العديد من حشائش ثنائية

الفلقات ويمكن تحكمه من مدي عريض في النباتات مثل فول الصويا والقطن والذرة والشلجم. هذه المركبات تعمل كذلك كمنظمات نمو نباتية تؤدي الي تقصير وتقوية سيقان نباتات القمح (مراجع ١٣ ، ١٤). الاسترت الثنائية 11C فعالة ضد البياض الدقيقي (مرجع-١٥) وفي هذا المقام نشير الي بعض الفرضيات التي وضعت عن الفاعلية والنشاط:

من الامور واجبة الاهتمام الثلاثية Triplet التي تتكون من المركب α ,3- لمركب كربونيل-بيتا-ازول غير مشبع مثل المركب 11C وهو المشتق المقابل لنفس مستوي الاكسدة والتي قد تعطي المركب الاول عن طريق أي تفاعل ازالة والنظام المشبع المقابل مثل 17 اذا اظهر أي من هذه المركبات فاعلية.



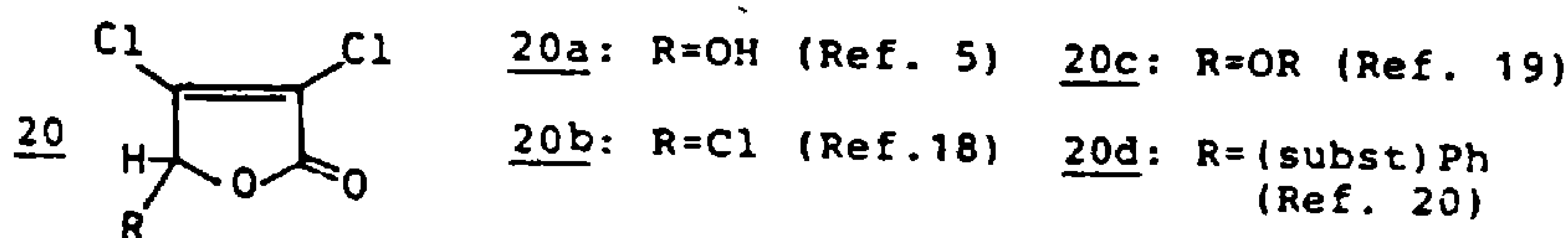
المركبات 11b , 11d , 11e كلها يسهل الحصول عليها ولكنها قليلة الفاعلية. المركبات 11f , 11g لم تخلق علي الاطلاق. بعض المركبات الوسيطة مثل 18 , 19 عبارة عن مركبات مفيدة: النوع 18 (مركب وسيط للمركب 11g) فعال ضد البياض الدقيقي والمركب 19 (وسيط المركب 11e) عبارة عن Synthon مثير للاهتمام كما سيذكر بعد (شكل ١-٦).



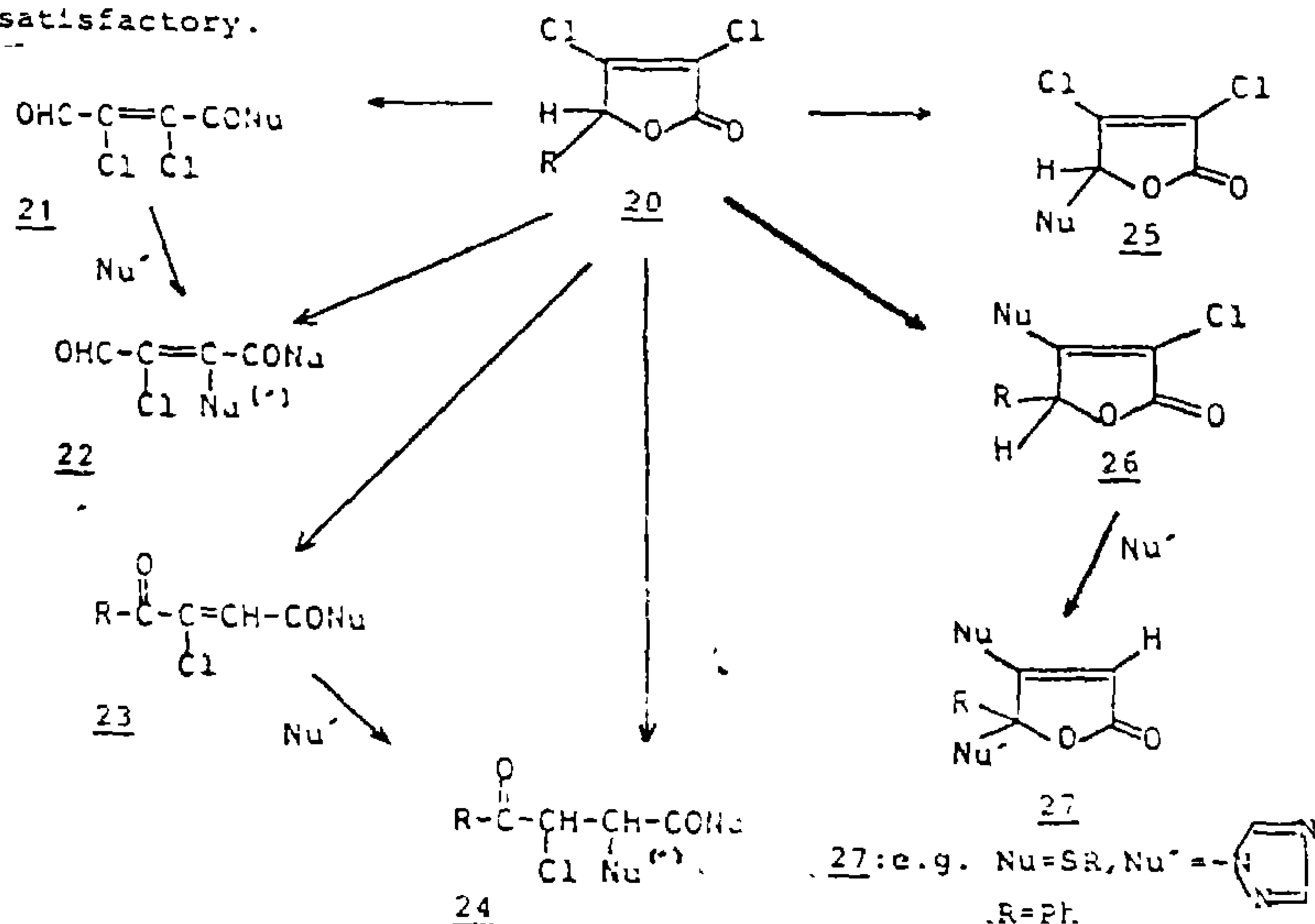
الفشل في تخليق 11g ، 11f تظهر مشكلة متطابقة فيما يتعلق باحلال ذرة البيتاكلورين الاقل حركة بواسطة مركز نيوكلوفيلي قياسي في مركبات الكلوروفينيل

كربونيل عالية الاحلال. قواعد لعمل في اتجاه التنبؤ عن النجاح او الفشل للاحلال الفينيليك النيوكلوفيلي هي:

- اذا كان أي من الاحلالات R1 , R2 , R3 هي الايدروجين يكون الاحلال ممكنا.
- اذا لم يكن أي من الاحلالات R1 , R2 , R3 ايدروجين يكون الاحلال في غاية الصعوبة ان لم يكن مستحيلا الا اذا حدثت مساعدة من مجموعة تنشيطية الفا R2 الترتيب التالي (مرجع-٨): phco>phso2>CN>COOET>PHSO>PHS>CL حيث مجموعة الميثيل في الوضع الفا α تجعل الاسترات والكيتونات غير فعالة ويكون الكلورين ولو انه اقل الاحلالات تنشيطا في الترتيب السابق الا انه مناسب في هذا المقام. هذه الاعتبارات والبحث عن مادة بادئة واسعة الاداء مع الاحلال α والكلورو-B, ادت باستخدام حامض الماكوكلوريك 20a mucochloric والبيوتينوليدات المرتبطة 20b-d والتي جهزت لسهولة من 20a بالطرق القياسية.



بوجه عام فان البيوتينوليدات 20b-d وحامض الماكوكلوريك 20a والذي يسهل الحصول عليه وكذلك معرفتة جيدا في كيمياء المبيدات كاحد المواد البادئة في تخليق البيرامين يعتبر من المركبات الجاذبة للاهتمام بما يؤدي للحصول علي عديد من مركبات الدايكربونيل غير المشبعة في الوضع α و B وهي مواد مفيدة كوسيطات كما في الشكل (٧-٥).



شكل (٧-٥): تكوين المنتج المتفاعل 20 والنيوكلوفيل NU 21 , 22 : R=CL (مرجع١٨) ، 23 حيث R = (احلال) الفينيل (مراجع ٢٠-٢١) ، 25 حيث R=OH (مرجع٢٢).

الفيورينونات Furenones 26 كمثال حيث R=PH ، NU = الكيل ثيو قليلة والسيكلوهكسيل ثيو توضح بالاسهم الثقيلة في الشكل (٧-٥) ويتحصل عليها بتفاعل 20d مع الميركابتانات وهي فعالة ضد فطريات بلازموبارا فينكولا ، بيريكيولاريا اوريزيا ، الباكسينيا ريكوندريتا. الصيغة البنائية العامة 23 , 24 في اسفل الشكل (٧-٥) توضح اخراج الالفا-كلورين في المركب 20 اذا كانت R لا تمثل مجموعة تاركة. هذا النوع من التفاعل يحدث معا مع ادخال النيوكلوفيل في الوضع جاما γ-Position وقد لوحظ ذلك ايضا مع المعاملة للمركب 26 الذي ذكر اعلاه علي انه مبيدات فطرية مع الترايازول. بالرغم من التركيب N.-acetale , O الواعد والذي يمثل السمة المميزة للعديد من مشتقات الازول الفعالة ونشير الي المركب 27 الفعال ضد البياض الدقيقي.

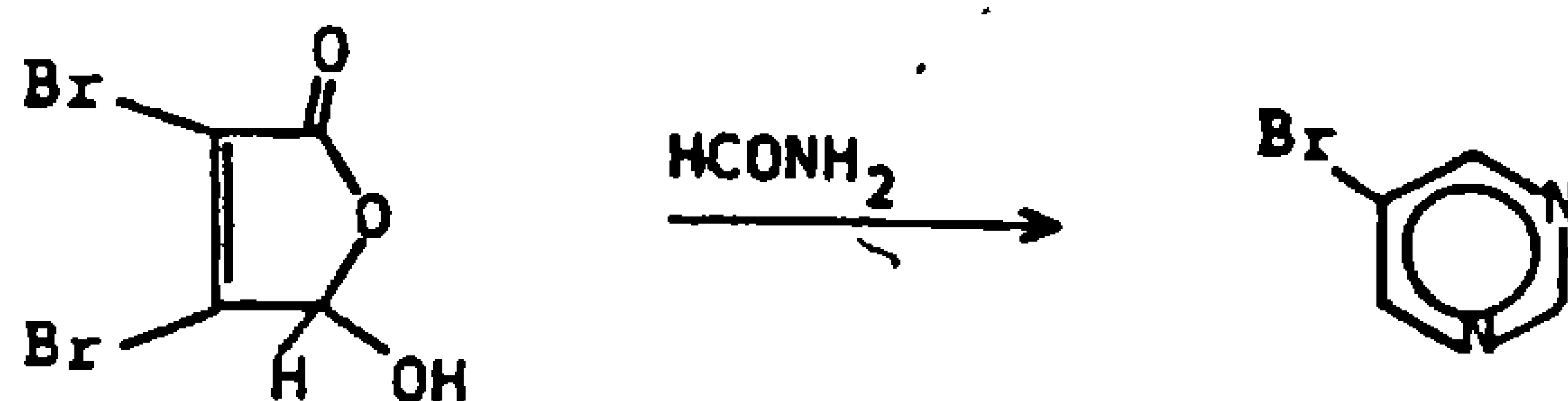
• مركبات الحلقات الكربونية والحلقات غير المتجانسة

Carbocycles and Heterocycles

لحد بعيد فان في اكثر تفاعلات قفل الحلقة الاكثر شيوعا تلك التي تتكون في تفاعل المركزين المحبي للالكترونات في ١ مع المجموعة الدالة الثنائية النيوكلوفيلية. لقد امكن التخليق وبوفرة لمركبات الفينولات، الثيوفينات، ازولات، اوكازولات، بيريدينات، بيرانات، بيريميدينات عن هذا الطريق. تبعا للمجاميع الدالة C=O , R3 , R2 , R1 الرابطة الزوجية و X في المركبات 1 , 2 فان هناك امكانيات لقفل الحلقة مع او بدون تفاعل الاقران الذي يحدث بضخامة لنا في موضع الكلام عنها في هذا المقام. بوجة عام يمكن القول ان مدي واسع من المركبات من النوع 1 يمكن ان تتحول الي مركبات حلقية ومعظمها يثير اهتمام البحاث من زوايا وابعاد كثيرة ومتنوعة.

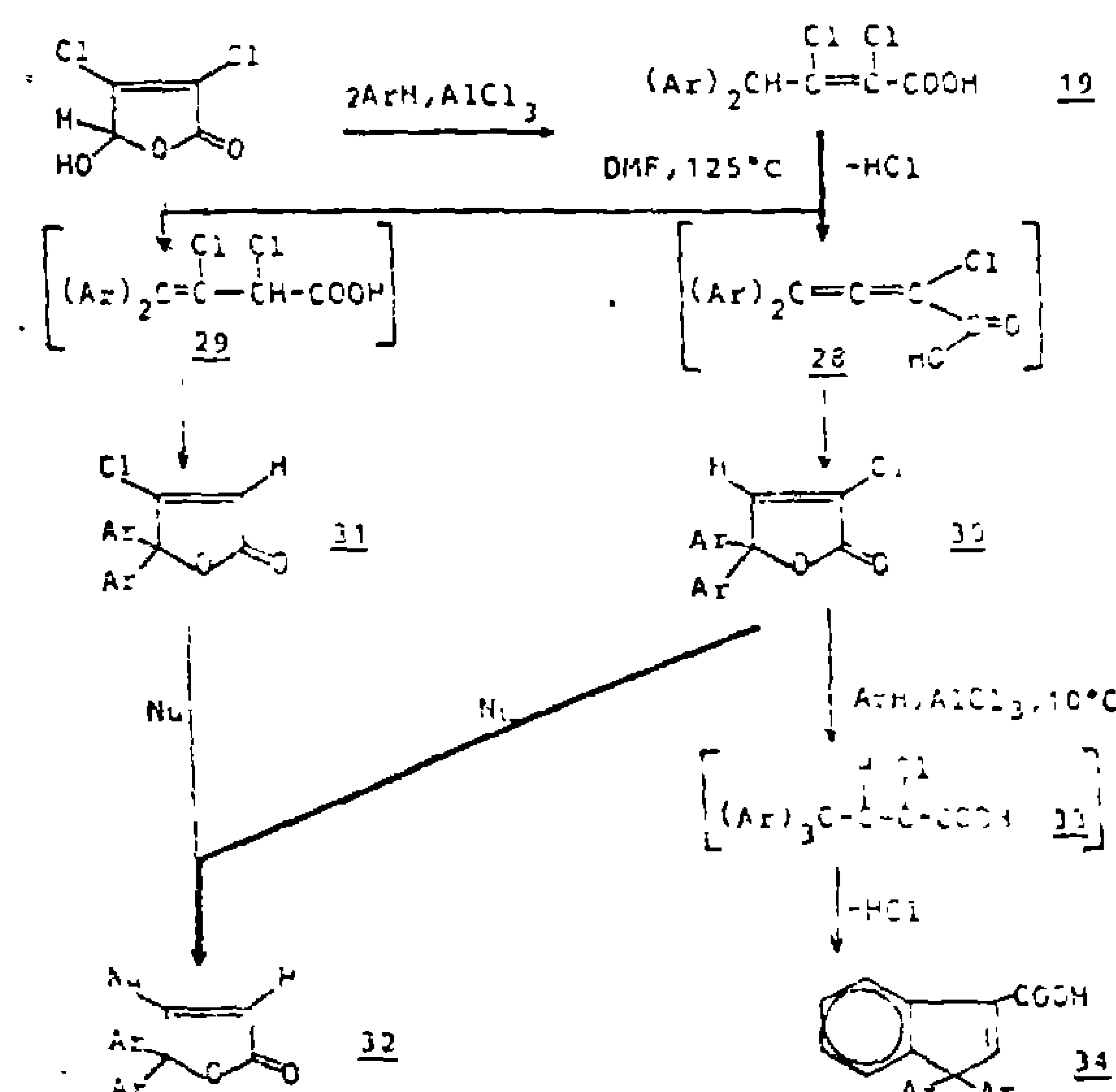
• التخليق بداية من حامض الماكوكلوريك:

كي نتواصل مع المواد البادئة والوسيطة التي ادخلت من قبل وللتواصل مع كيمياء حامض الماكوكلوريك والبيوتينوليدات التي وصفت قبلا ولكي نعطي امثلة واضحة وطرق تخليق بسيطة وقصيرة الخطوات والمسارات سوف نتناول هذا الاتجاه. تخليق ٥-برومويريميدين في خطوة واحدة وهو وسيط لتحضير مبيدات مكافحة الطحالب algicides ثم تغطية بواسطة Eli Lilly ١٩٧٩ (المرجع ٢٣) والذي يبدأ من حامض الماكوبروميك mucobromic acid



المحاولات غير المجدية لفقد كربوكسلة decarboxylate ٢-٣-دايكلورو-٤,٤-داي اريل-٢-بيوتينويك اسيد 19 والذي يسهل تحضيره من ماكوكلوريك اسيد بواسطة تفاعل فرايدل وكرافتس (المرجع-٢٤) ادي الي للحصول علي المركب الجديد

٢-كلورو-٤,٤-داي اريل بيوتينوليدات 30 من خلال اجراء التفاعل في الدايميثل فورماميد علي درجة ١٢٥°م. نظام احلال α كلورين / b-ايدروجين في المركب 30 اضافي لذلك الذي تحصل طبيعيا بواسطة تحول مشتقات ماكوكلوريك اسيد مثل طريق نزع الالفا-كلورين التي ذكرت قبلا في الشكل (٧-٥). النواتج الثانوية 31 لوحظت حتي الان فقط مع المركب ٢ . ٤ -دايميثيل الاحلالية مع الفينيل. المواد الوسيطة اللينيك allenic 28 و β, γ-الوسيطات غير المشبعة 29 اقترحت في الشكل (٧-٦) ولكنها لم تتاكد. عندما تفاعل المركب 30 مع المراكز المحبة للنواة اعطي المركب 32. اجري تفاعل اضافي فرايديل وكرافتس بدأ من المركب 30 ادي الي تكوين ١ .١-داي اريل-اندين-٣-كربوكسيليك اسيد 34 تحت ظروف تفاعل متعادلة جدا تحت ظروف ١٠°م. لذلك فانة عبر الوسيط ٢-كلورو-٤ و ٤ و ٤ -تراي اريل -٢-بيتنويك اسيد 33 , 34 تحصل عليه في ٣ خطوات بسيطة فقط.



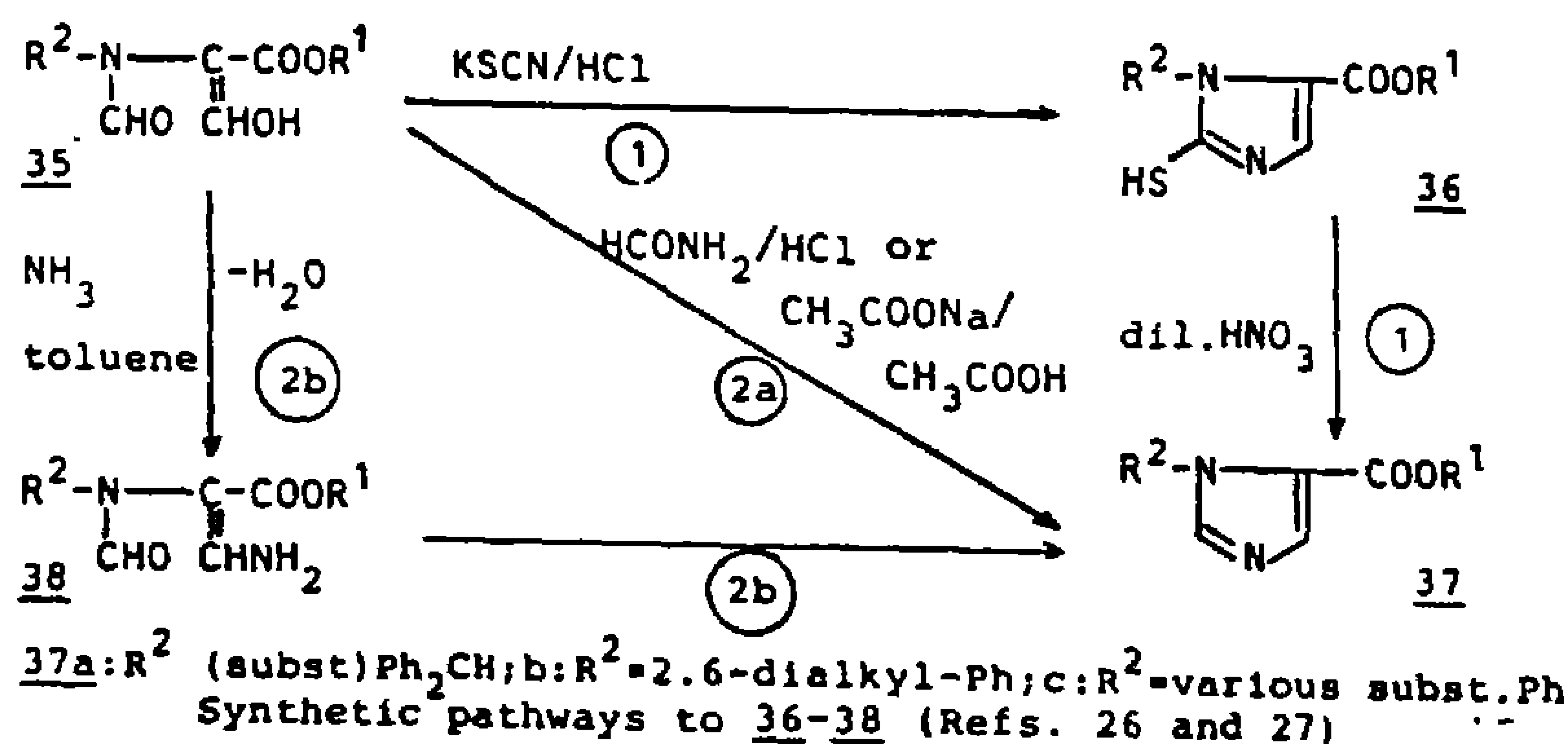
شكل (٧-٦): التخليق مع syntheses with 2.3-dichloro-2.2-diaryl-2-butenoic acid 19 (Ref. 25)

☒ مشتقات 1- substituted imidazole-5-carboxylic acid 37

المشتقات الاحلالية -١-ايميدازول -٥-كربوكسيليك اسيد 36a , 37a تم تجهيزها بواسطة Soeder (المرجع٢٦). لقد اظهرت هذه المركبات نشاط وفاعلية كمبيدات فطرية وحشائش ومنظمات نمو اعتمادا علي الاحلال. اذا تكلمنا عن النشاط الحيوي نقول انه علي عكس المبيدات الفطرية الازولية والمشتقات 12, 13, 14, 15 التي وصفت قبلا والتي اجريت جميعا علي شق الازول غير الاحلالي-للكربون فان الاحلال علي ذرة الكربون الخامسة C-5 في المثال الاخير المذكور ضروري وهام: المركبات ٥-بدون احلال للايميدازولات في مقال المشتقات ٥-كربوكسيليك اسيد 37, 36 غير فعال او علي الاقل قليلة الفاعلية. من جهة اخري فان أي تحويرات بسيطة من الترتيب مثل تغيير R1 يؤدي الي تغيرات في النشاط الحيوي بشكل معنوي. في بين استرات الكربوكسيليك 37 مثل R1= ميثيل نعطي مركبات ذات ابادية عالية ضد الحشائش. R1 = الكيل اكبر من الكلور وهو التركيب المطابق 37 اظهر فعل ابادي ضد الفطريات التي تسبب امراض البياض الدقيقي. اظهرت الدراسات علي R2 ان الشق البنزهيدريل (الاحلالي) الذي يطابق الشق تراي فينيل ميثيل في المبيدات الفطرية ازوليل التقليدية ومضادات الفطريات antimycotics ليست ضرورية: 37b مع ٢ . ٦-داي الكيل فينيل R2 المعروفة جيدا من مبيدات الحشائش الانيليدية وكذلك المبيدات الفطرية اوضحت نشاط وفاعلية مشابهة للمكرب 37a (مرجع٢٧). من جهة اخري فان المركب 37c كان غير فعال.

اذا تكلمنا عن مسار التخليق نقول ان الخطوات الشاملة في مسارات التخليق التي وصفت في الشكل (٧-٧) تتمثل في احلال مجموعة الهيدروكسي في 35 وهو المركب من النوع 5 الذي ذكر من الشكل (٧-٣) وادخال المجموعة الدالة المناسبة للتزويد بالتركيب ٣-نتروجين التي تتبع بكثير او قليل من الحلقية لتكوين الايميدازول غير متجانس الحلقة. في التخليق الكلاسيكي (المرجع٢٨) فان المسار (١) يستخدم حامض

الايزوسيانيك لتجهيز ٢- ميركابتو ايميدازولات 36 الفعالة وهي خطوة نحو الحصول علي المركبات ٢-ايميدازولات غير الاحلالية 37 فان ازالة مجموعة الميركابتو باستخدام حامض النتريك المخفف. للحصول علي المركب 37 بشكل وطريقة اكثر ملائمة ثم اجراء التخليق مع البادئ 35: تسخين المركب 35 في مخلوط الفورماميد وحمض الايدروكلوريك او حمض الخليك او خلات الامونيوم لعدة ساعات يعططي المركب 37 مباشرة بانتاجية ومحصولية عالية جدا (المسار 2a). تفاعل المركب 35 مع الامونيا او المعاملة القصيرة بخلاف الامونيوم يعطي ٣-امينو اكريليك استرات 38 الذي يمكن عزلة او تحويلة بسهولة الي 37 بالتسخين خلال التقطير (المسار 2b). المركب 38 مثير كذلك. علي خلاف العديد من الايناميونونات المشتق من المركب 35 والامينات الاولية والثانوية اظهر المركب 38 فقط نشاط ضد الفطريات وهو يطابق المركب المقابل ايميدازولات 37 من حيث الفاعلية ولكنة غير فعل مع الجرعات الواطية. المركب 37 قد يتكون تحت ظروف فسيولوجية مع او بدون مساعدة الانزيم.



شكل (٧-٧): مسارات تخليق

Acknowledgment

All the biological studies and aspects described in this paper were performed by H.Bieringcr,H.BUrstoll, W.Knauf,B.Sachse and A.Maltersdorfer. The authors express their appreciation for the contributions given by H.Ehrhardt,H.Ertel, J.Kocur/B.Kubel,G.Salbeck. and R.Schmierer.

REFERENCES

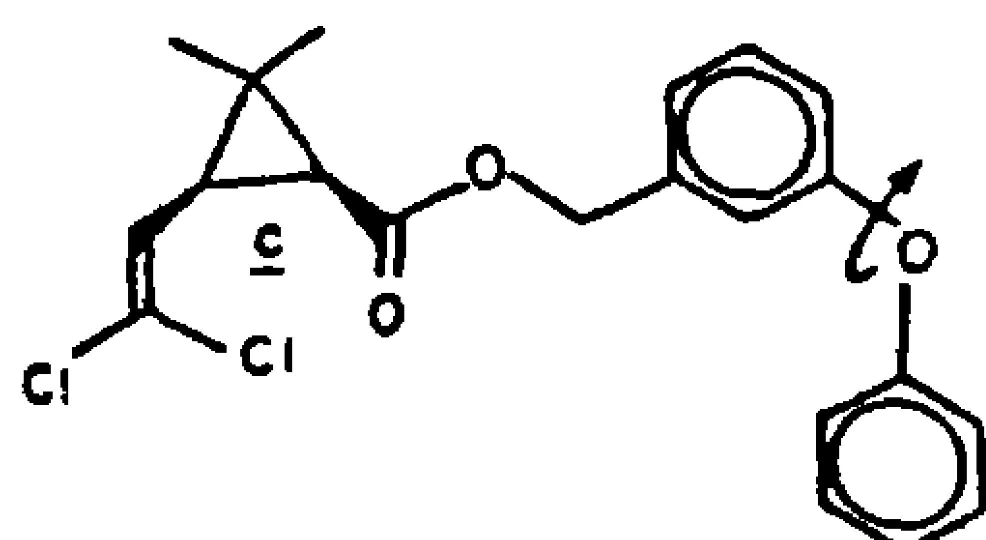
1. C.R.Worthing,The Pesticide Manual. 6th Ed.,BCPC Publishers. Croydon (1979)1a:p.363;1b:p.424;1c:p.194;1d:p.171;1e:p.86;1f:p.457;1g;p. 458;1h:p.102.
2. G.Drosihn and H.Hubl,Proc.EWRS-Sympgs ium *'Mainz (1979), p.397
3. H. Senior,Chemie der Pflanzenschutz-und Schadlingsbekam-pfungsmittJgJ,, Ed.R.Wcglcr,Vol.2.p.106,Springer Vcrlag. Berlin
4. K.Dury,Anqew.Chem.72,864 (I960)
5. Hoechst AG.Gor.Offen. DE 3.010.319 (18.03.1980) and 3.105.223(13.02,1981)
6. A. E .Pohland and W. R. Benson.Chem. Rev .66 .161(1966)
7. Z.Rappoport.Advances in Physical. Organic Chomistry 7.1 (1969)
8. T.Cuvigny and H.Normant,Suil. SoG-Chim.France,515 (I960); Compt. Rend 247,
9. Hoechst AG,Ger.Often DE 2.821.639 (18.05.1978) 1744 (1958)
10. Hoechst AG.Eur.Pat.Appl. EP 15.502 (German Prior. 03.03.1979)
11. Hoechst AG.Eur.Pat.Appl. EP 15.498 (German Prior. 03.03.1979)
12. Hoechst AG,Ger.Often DE 2.826.760 (19.06.1978)
13. Hoechst AG,Gcr. offen DE 3.016-883 (Add to Ger.offen DE 2.826.760)

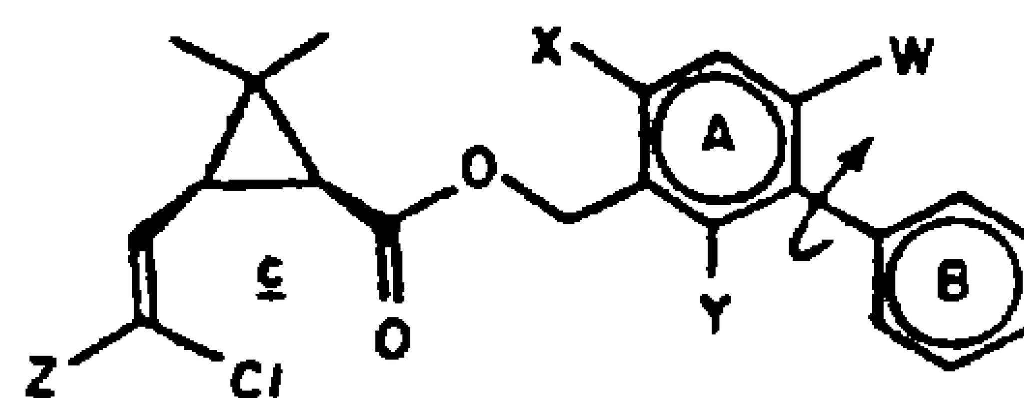
14. Hoechst AG,Ger.offen de 2.908-377 (03.03.1979)
15. Hoechst AGfEur.Pat.Appl.. EP 8.458 (German Prior. 24.08.1978) .
16. Hoechst AG,Eur.Pat.Appl. EP 21.377 (German Prior. 27.06.1979)
17. E.Winterfeld and J.Neike,Chem.Ber.101, 3163 (1968)
18. D.T.Howry,J.Am.Chem.Soc.72, 2535 (1950)
19. Spofa(Phannaceuticals), Belq. Pat. 710,823 (Czech Prior. 17.02. 1967 & 18.07.1967)
20. M.Semonsky et al.,Col 1.Czech.Chcm.Comm.28_.377 (1963)
21. T.I.Bobrova ct al.,Zh.Obshch.Khim.45 <107> 1123 (1975)
22. Eli Lilly, Ddg.Pat. 884 714 (US.Prior. 02.11.1979)
23. M.Semonsky et ai.. Coll.C2ech.Chom.Comm.40, 2869 (1975)
24. G.Heubach.Liebigs Ann.Chem. inprint (1982)
25. Hoechst AG,Eur.Pat.Apgl. EP 373 (German Prior. 19.07.1977)
26. Hoechst AG,Gcr.offen DE 3.217.094 (1982)
27. R.G.Jones.J.Am.Chem.Soc.71, 644 (1949)

ثانيا: التخليق والنشاط الحيوي لمجموعة جديدة من المبيدات الحشرية البيرثريودية من مجموعة جديدة

Synthesis and Biological activity of a new group of broad-spectrum pyrethroid insecticides

لقد حدث تقدم كبير في تصميم الحصول علي بيرثريودات اكثر فاعلية وكفاءة واسعة الانتشار من خلال المناورة الكيميائية للشقوق الحامضية والكحولية في التركيب الاساسي (١). الدراسات المبكرة عن العلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية التي اجراها العالم Elliott اكدت الحاجة لمركزين من عدم التشبع في وحدة الكحول ولاحقا اقترح ان هذين المركزين لا يجب ان يكونا في وضع او مستوي واحد Coplaner كشرط لاحداث الفاعلية (2). الدراسات الكمية للعلاقات بين التركيب والفاعلية لسلاسل من كحولات البنزيل غير المشبعة في الوضع -٣ اجريت في معامل شركة FMC واوضحت ان الذرة القنطرة بين المركزين من عدم التشبع ليست ضرورية لاحداث الفاعلية العالية (3). في مجهودات لالقاء الضوء عن متطلبات عدم المستوي الواحد في هذه السلاسل تم تجهيز عدد من البيرثريودات ادخل فيها كحولات ٣-فينيل بنزيل الاحلالية كما في التركيب i. لقد ادي هذا العمل الي اكتشاف مجموعة جديدة من البيرثروديدات واسعة الفاعلية والانتشار والتي اظهرت فاعلية ممتازة كمبيدات حشرية عندما ترش علي المجموع الخضري.





الجدول (٧-٢) يوضح العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط البيولوجي لمختلف كحولات ٣-فينيل بنزيل الاحلالية المدمجة مع حامض Cis-3-(2.2-dichloro

ethenyl)-2.2-dimethyl cyclocarboxylic acid وفيه كانت Z = كلور في المركب i (4). في كل حالة تم وضع الاحلال (w,x,y) بجوار حلقة الفينيل المتدلية كنوع من تشويش التداخل في مركزي عدم التشبع. المساواة في المستوي للحلقتين العطرية يتوقع انهما سيحدثا تغير في النشاط البيولوجي. في الحقيقة فان المركبات الموجودة في الجدول (٧-٢) توضح مدي واسع من الفاعلية علي المجموع الخضري. لقد اجريت مقارنة مع كلاسيس-بيرثرين والمخلوط التجاري بين سيس وترانس. لقد لوحظ ان مع استثناء المركب 7 والذي حدث فيه زيادة معنوية في الفاعلية باضافة واحد او اكثر من الاحلالات التي لها القدرة علي احداث خلل مؤثر في تساوي المستوي coplanarity للحلقتان العطريتان (قارن المركب غير الاحلالي ١ مع المركبات الاخري في الجدول ٧-٢). في سلاسل الهالوجينات (المركبات ٢ و ٣ و ٤) اتضح ان الكلورين والفلورين كانا متساويا الفاعلية تقريبا واكثر فاعلية من البرومين. النقص الواضح في العلاقة الدقيقة بين حجم الاحلال والنشاط والفاعلية ادت الي الاقتراح بان هذه العناصر قد تلعب جزءا او دورا اضافيا كعامل الكتروني. مقارنة مجاميع الميثيل والايثيل اظهرت بعض الاختلافات المثيرة في الفاعلية. مشتق الميثيل (5) اكثر فاعلية بشكل كبير عن كلا المركبين بدون احلالات والسيس-بيرمثرين علي كل انواع الافات التي اختبرت. مشتق الايثيل (6) يعاني نقص النشاط الواسع بينما احلال مجاميع الميثيل في المواضع الاخري (مركبات 7،8) عادة اقل فاعلية. لذلك فان ادخال مجموعة ميثيل فردية عند الوضع C3 (Y=CH3) للحلقة –A قد تحفز التاثير التنسيقي Conformotional التي تكون مساوية للذرة الكوبري في مبيد البيرمثرين.

بناء علي النشاط العالي الذي لوحظ مع البيرثريودات المجهزة في سلاسل حامض سيس دايكلوريد تم تجهيز المركبات المقابلة مع cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropenyl-2,2-dimethyl cyclopropane carboxylic acid (i,z = cf3). التراكيب والفاعلية موضحة في الجدول (٧-٣). لقد ظهر نفس الاتجاه كما في السلاسل السابقة ولكن وبوجة عام كانت المركبات اكثر فاعلية عندما كانت Z=CF3.

علي وجة الخصوص كان المركب 12 (Y=CH3, Z=CF3) اظهرت مستوي عالي من الفاعلية ومدي واسع من الفاعلية بالمقارنة مع البيرمثرين.

جدول (٧-٢): فاعلية البيرثريودز التي ترش علي المجموع الخضري (i) التي جهزت في سلاسل سيس-دايكلوروواسيد (Z=Cl).

التركيز النصفي القاتل (جزء في المليون) مع الحشرات الموضحة LC50 (ppm)								
المركب Compound	W	X	Y	CL	MBB	PA	SAW	TSM
1	H	H	H	16.9	40.3	39.1	2.5	744.0
2	H	H	F	4.3	4.8	8.8	2.3	16.7
3	H	H	Cl	3.7	2.9	8.3	5.5	81.0
4	H	H	Br	22.4	10.9	9.6	13.7	95.4
5	H	H	CH3	5.2	1.6	2.8	2.9	30.4
6	H	H	C2H5	2.8	1.2	19.7	15.8	11.6
7	CH3	H	H	6.4	11.0	17.9	21.2	72.6
8	H	CH3	CH3	3.1	4.6	10.9	2.0	51.2
Cis-permethrin				3.2	9.8	6.9	1.0	322.0
Cis, trans-permethrin				5.5	12.2	39.7	3.1	1007.0

SAW = Southern army worm الدودة القارضة
CL = Cabbage looper نطاط الكرنب
MBB = Mexican bean beetle خنفساء الفول
PA = Pea aphid من البسلة
MWB = Milkweed bug بق حشيشة اللبن
TSM = Two-spotted mite العنكبوت الاحمر

جدول (٧-٣): الفاعلية الاصة بالبيرثريودز (i) المجهزة في سلاسل حامض سيس - تراي فلوروميثيل (Z=CF3).

مع الحشرات الموضحة LC50 (ppm)				التركيز النصفي القاتل (جزء من المليون)				
المركب Compound	W	X	Y	CL	MBB	PA	SAW	TSM
9	H	H	H	2.9	4.8	12.7	4.3	36.8
10	H	H	CL	8.6	0.9	3.5	2.3	25.1
11	H	H	Br	4.8	0.2	2.6	6.5	31.1
12	H	H	CH3	1.6	0.1	1.1	1.1	3.6
13	H	H	C2H5	3.4	0.4	1.5	8.7	25.0
14	H	CH3	CH3	2.7	0.3	3.5	1.3	8.8
Cis-permethrin				3.2	9.8	6.9	1.0	322.0

SAW = Southern army worm **CL = Cabbage looper**
MBB = Mexican bean beetle **PA = Pea aphid**
MWB = Milkweed bug **TSM = Two-spotted mite**

من الواضح ان فاعلية المركبات ضد الاكاروسات والمن عندما رشت علي المجموع الخضري للنباتات كانت جيدة بشكل استثنائي كما هو الحال مع الفاعلية ضد الحشرات الاخري الموضحة في الجدول (٧-٣). عند مقارنة التركيزات النصفية القاتلة (LC50) لمختلف البيرثريودات المستخدمة تجاريا علي العنكبوت الاحمر وجدت اكثر فاعلية من المركب 12 (جدول ٧-٤).

جدول (٧-٤): فاعلية المركب 12 في مقابل البيرثريودات التجارية.

Compound	LC50 (ppm)				
	CL	MBB	PA	SAW	TSM
12	1.6	0.1	1.1	1.1	3.6
Cis, trans-cypermethrin	1.2	1.3	7.5	2.5	226.0
Fenvalerate	3.2	1.7	2.1	4.7	272.0
Cyfluthrin	0.7	0.6	3.3	2.7	303.0
Flucythrinate	1.5	2.5	2.3	3.0	122.0

النشاط الباقي للمركب 12 ضد اربعة انواع من الحشرات موضح في الجــدول (٧-٥). في هذه الحالة اجريت مقارنة مع البيرمثرين سيس وترانس. المركب 12 اظهر تحسين كبير في الثبات مقارنة بالبيرثريود التجاري.

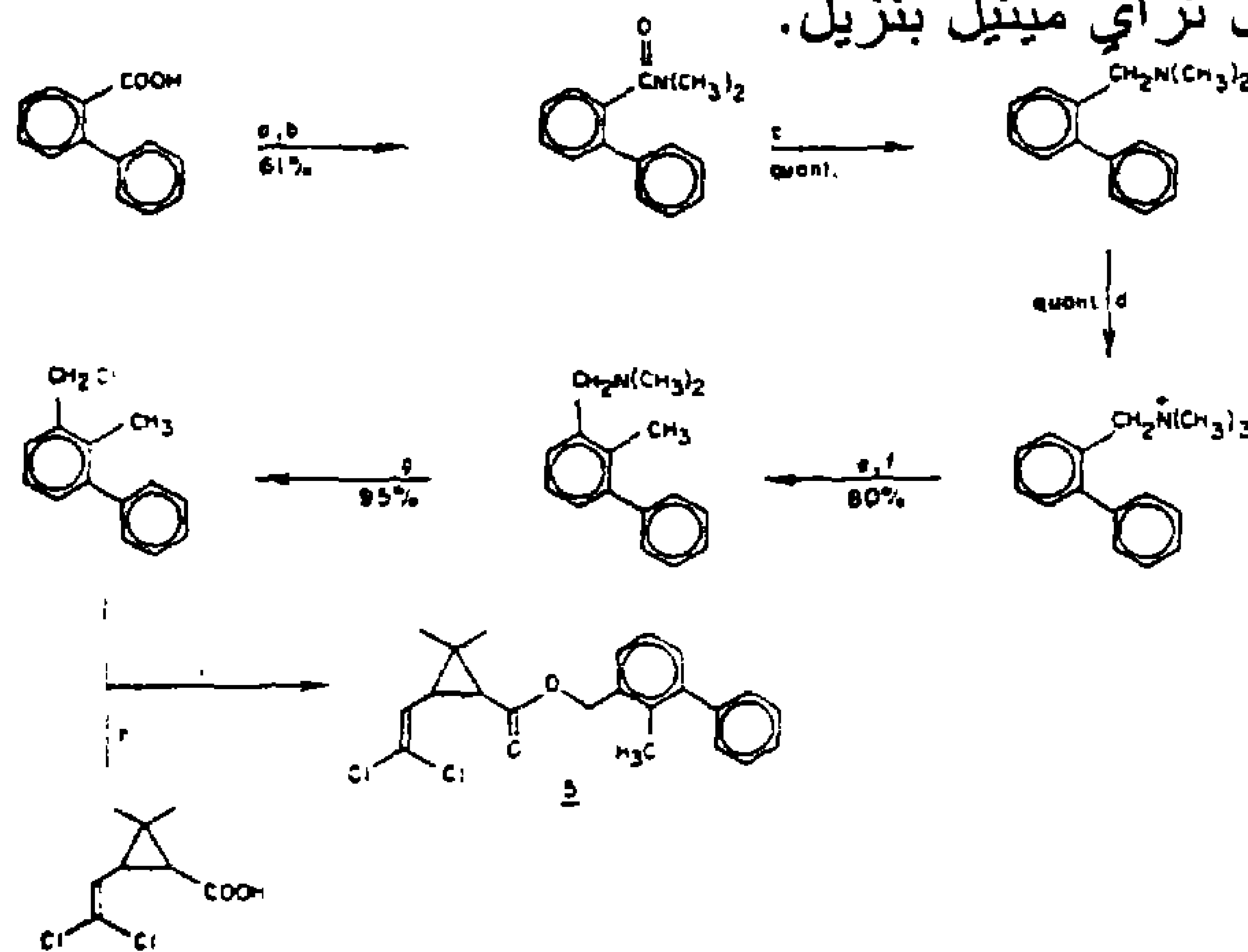
جدول (٧-٥): النشاط الباقي Residual activity للمركب 12 بالمقارنة بالبيرثرين التجاري

Compound	Time (days)	LC50 (ppm)			
		MBB	CL	SAW	PA
12	0	0.3	1.4	1.8	0.6
	3	0.2	1.5	1.9	2.8
	7	0.9	9.2	4.1	4.4
Cis, trans-permethrin	0	13.6	4.2	3.4	20.1
	3	15.6	10.8	7.2	52.3
	7	40.2	42.3	12.8	112.0

الاختبارات الحقلية للمركب 12 اكدت الفاعلية الممتازة والواسعة في الصوب. لقد تحققت مكافحة ضد ديدان حرشفية الاجنحة والمن والخنافس والسوس والاكاروسات في العديد من الزراعات مثل القطن والتفاح وفول الصويا والبرسيم والبطاطس عندما استخدمت بمعدلات ٤٥ جم/هكتار.

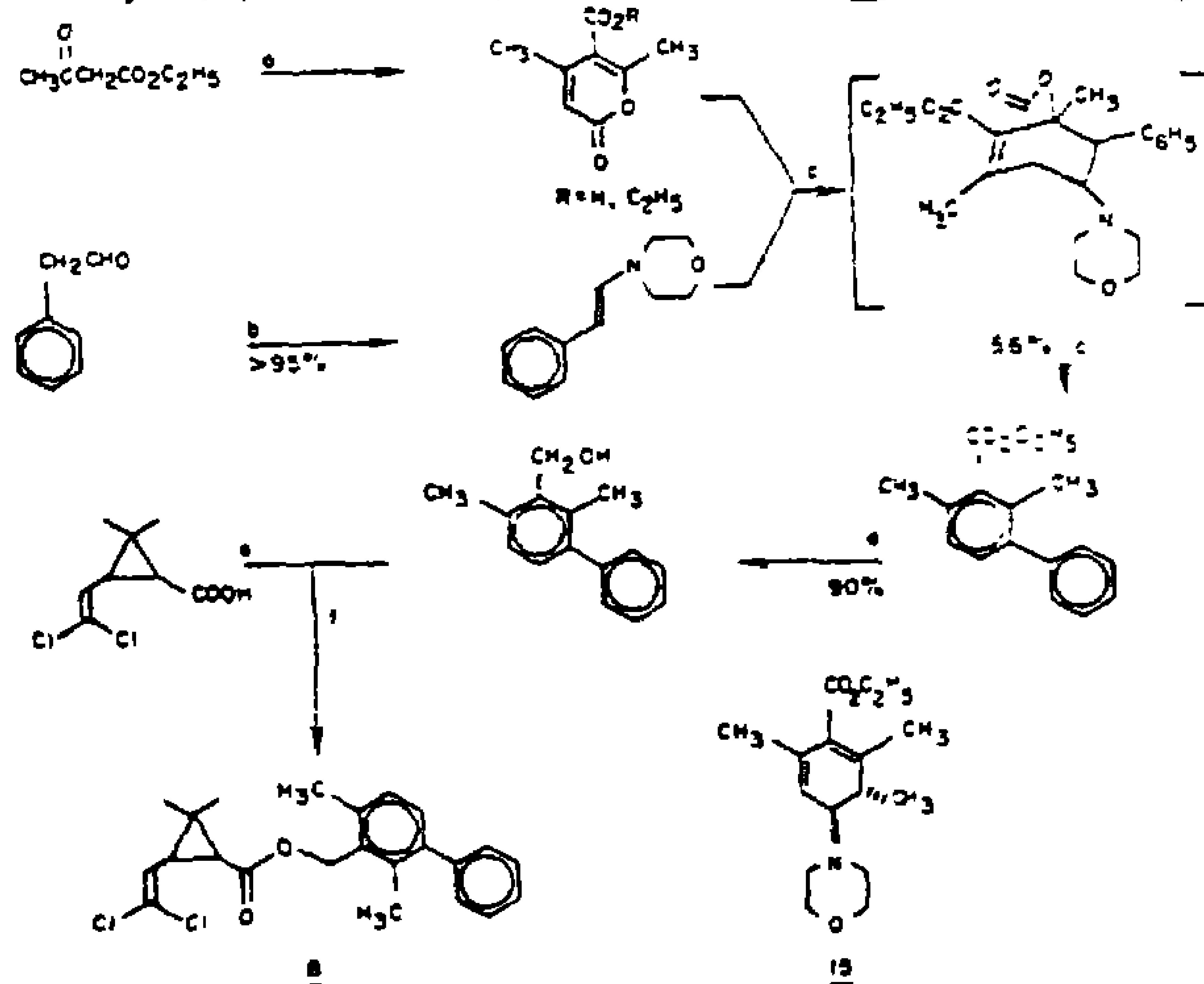
تخليق الشقوق الكحولية للبيرثريودات الجديدة تمثل تحديات كبيرة. البيرثريود شديد الفاعلية 5 تم تجهيز باسترة حامض سيكلوبروبان كربوكسيليك مع ٣-كلوروميثيل ٢-ميثيل (١,١-بيفينيل) كما في النظام (١). لقد تم الحصول علي البنزيليك هاليد بانتاجية عالية في (١,١-بيفينيل)-٢-كربوكسيليـــــك اسيـــــد من خلال تفاعل sommelet-hanser (6) البيرثريود (8) نتج من استرة كلوريد الحمض مع ٤,٢-دايميثيل (١,١-بيفينيل)-٣-ميثانول كما هو واضح في النظام (2). الكحول المطلوب تم الحصول علية باستخدام جديد لتفاعل دايلز-الدر للاينيل ايزوديهيدراسيتات مع

اينامين الفينيل اسيتالدهيد (7). في هذه الحالة اظهر واتضح ان تفاعل اضافة الحلقة cycloaddition عندما يكون متخصصا يعطي فقط المشابة الموضح. عندما استخدم المورفولينو اينامين للبروبانال فان الوسيط السيكلو الحلقي (15) امكن عزلة بانتاجية ٦٦% عندما حدث له تكثيف عاكس مع التولوين وتحول (٢٢٠°) في انتاجية ٦٨% الي ٢و٣و٦-كحول تراي ميثيل بنزيل.



(a) SOCl2, pyridine, toluene, R.T. (b) (CH3)2NCHO, reflux, (c) LiAlH4, 1,2-dimethoxyethane (d) CH3I, C2H5OH reflux (e) Sommelet-Hauser Reaction, NaNH2, NH3 (liq.) (f) NH4Cl (g) ethyl chloroformate, toluene 80°C (h) KOH H2O heptane, (-H2O) (i) acetonitrile

النظام (١): تخليق البيرثريود 5 من ٣-كلوروميثيل -٢-ميثيل (١,١-بيفينيل)



(a) H2SO4, Org. Syn. II, 549 (1963) (b) toluene, morpholine, reflux (-H2O), (c) heat, 200°C (d) LiAlH4, Et2O 25°C (e) (COCl)2, DMF, Et2O, 25°C (f) triethylamine, Et2O, 25°C.

النظام (2): تخليق البيرثريود 8 من خلال تفاعل دايلز-الدر

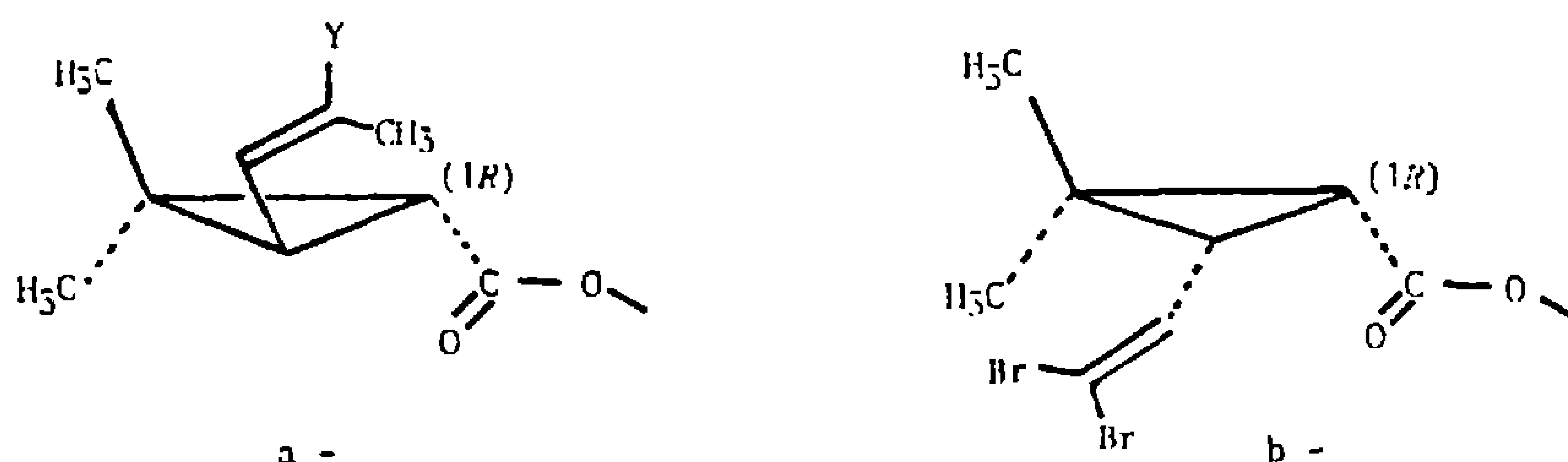
REFERENCES

1. M. Elliott and N. F Janes, Chem. Soc.Rgv. ,7, 473 (1978).
2. M. Elliott A, W. Farnham, N. F. Jonc,4, 1'- H. Nc-cdiiam and D-Pulman, "Mechailiam and Pesticide Action", American Chemical Society, ^ashinfiton, DC, 1974; ACS Symp- Sci: **No. 2**,80-91.
3. E. L. Plummer and D. S. PIncua, 1118 (1981).
4. **E,** L. Pluinmcr, A. B. Cardis, A- J- Mnrtincz, U. A. VanSaun, R. M. Palmorc and D. **S,** P incus, Pyrctlirold Inflcctictdca Derived from SubttUutcd (1, l-Bipbcuyl)-3-ctllanola. Scructure-Activicy Relationships, Presented **ac** the Amcsrican Chemical Society MGeCing, Las Vegas, Nevada, August 1980.
5. J. F. En£el. (Perbaloalkyi)vinyl SubstituCed Pyrcthrolds, Prefienced at the American Chemical Society Meet in a, Washington, DC, Septfmbcr, 1979» P. D. Bone ley. R, Chcetham, **R,** K, X-roy analyill (unpubLisihcci data rrom our laboratories) has slioii tho aubytituenta on the double bo»id o£ the cis-acid occur al{tost exclusively **as** the Z-isomer-
6. S. H- Pine, Org Reactions,18. 403 (1970).
7- G. MarkL and K.. Tetrahedron Lett. 4695 (1972).

ثالثا : تخليق ومواصفات البيرثرويدات الجديدة : سلاسل الداي استرنور بيرثريك

Synthesis and properties of new pyrethroids, diesters of the nor-pyrethric series

بالرغم من ان الدلتامثرين والبيرثرينات الطبيعية ذات تراكيب غير متشابهة الا ان الاختلافات ليست كبيرة في الشق الحامضي. في البيرثرينات الطبيعية فان السيكلوبروبان الاحلالية من النوع ترانس بينما هي سيس في تركيب الدلتامثرين (الشكل ٧-٨).



شكل (٧-٨): الاجزاء الحامضية

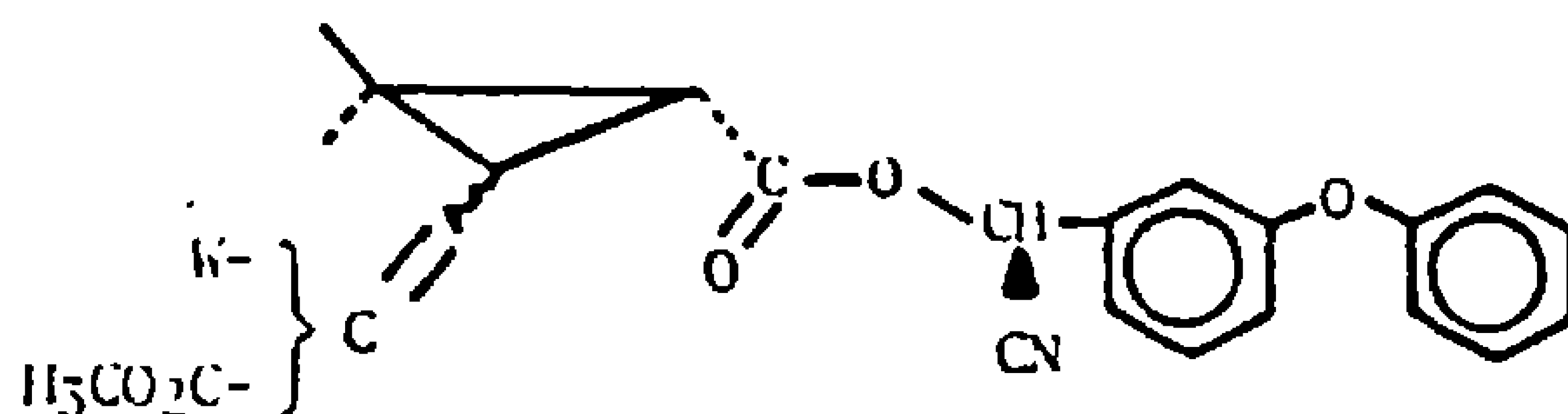
a= البيرثرينات الطبيعية (Y=CH3 او CO2CH3) – b = دلتامثرين

لقد برز تساؤل مفادة ما اذا كانت هندسية الترانس TRANS لتراكيب الحامض الطبيعي تمثل اكثر الافاق الواعدة؟ في سلاسل الكرايزانثيميك (Y=CH3) فان الحامض (1R, cis) تم تخليقة وقد لوحظ بوجة عام ان الاسترات (1R, cis) اقل كفاءة وفاعلية عن الاسترات المشابهة (1R, trans) مع التناسق الطبيعي (المرجع-١). بالنظر لسلاسل البيرثريك (Y=CO2CH3) يكون الموقف معقد بواسطة عدم تماثل الرابطة الزوجية. في هذه الحالة توجد اربعة تناسقات ممكنة ووجد ان 1R, trans)-E) الوحيد الطبيعي. لقد تم تخليق الثلاثة الاخري وقورنت فعاليتها ضد الحشرات للاسترات التي تم التحصل عليها بواسطة ربط الشق الكحولي للدلتامثرين. الاسترات

الاربعة ضعيفة النشاط ومن ثم لم تجذب البحاث (جدول ٧-٦ و W=CH3). التناسق (1R trans) , (1R-cis)-E تم تجهيزهما قبلا مع سلسلة بسيطة باستبعاد مجموعة CH3 vinyl. لم تكن مشتقاتها شديدة الفاعلية (مرجع-٢). لقد تحصل الفريق البحثي في مركز بحوث روسيل اوكلاف نتائج مشابهة وكذلك مع الاستر الخاص بالصورة (1R, trans)-Z . بينما حدثت زيادة غير متوقعة في الفاعلية مع (1R, cis)-Z لتناسق النور-بيرثريك (جدول ٧-٦ وفيها W=H).

تطور السلاسل التركيبية تضمنت اختلافات في معياران R , A في الشكل (٧-٨). في الضروري ان ترتبط الشق A-OH مع مجموعة الكربوكسيليك علي الكربون CN*1 وهو واحد من الكحولات التقليدية (الليثرولون ، ميتا-فينوكسي بنزيل الكحول ... الخ). مجموعة الكربوكسي الثانية يجب ان تحدث لها استرة مع كحول الميثيل او مع كحولات اكثر او اقل تعقيدا. لقد كان الفريق البحثي يتطلع لتخليق مرن يسمح بالتغيير في الاحلالات R, A مع الاحتفاظ بهندسة Z الضرورية في الرابطة الزوجية (الشكل ٧-٩).

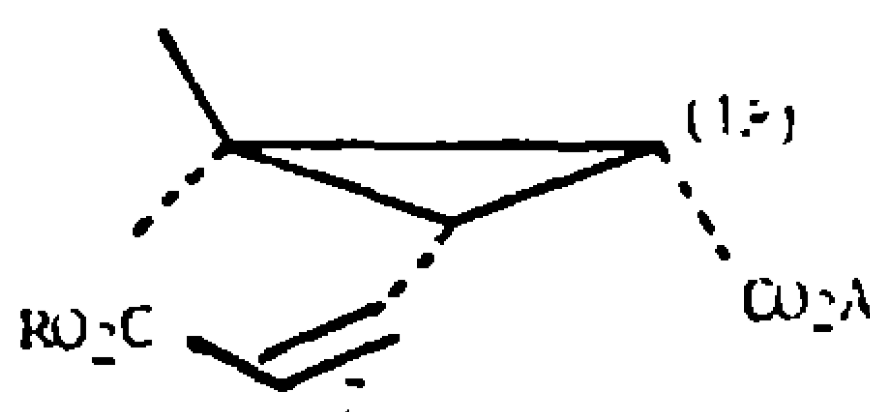
جدول (٧-٦): الكفاءة النسبية للدلتامثرين (١٠٠) وغيره من البيرثريدوز.



		Musca domestica	Blattella germanica
W = CH_3	(1R, trans)-E	7	< 1
	(1R, trans)-Z	2	< 1
	(1R, cis)-E	2	< 1
	(1R, cis)-Z	4	< 1
W = H	(1R, trans)-E	2	< 1
	(1R, trans)-Z	2	< 1
	(1R, cis)-E	2	< 1
	(1R, cis)-Z	29	27

SYNTHESIS OF (1R, CIS)-Z NOR PYRETHRIC ESTERS

General formula of (1R, cis)-Z nor-pyrethric esters



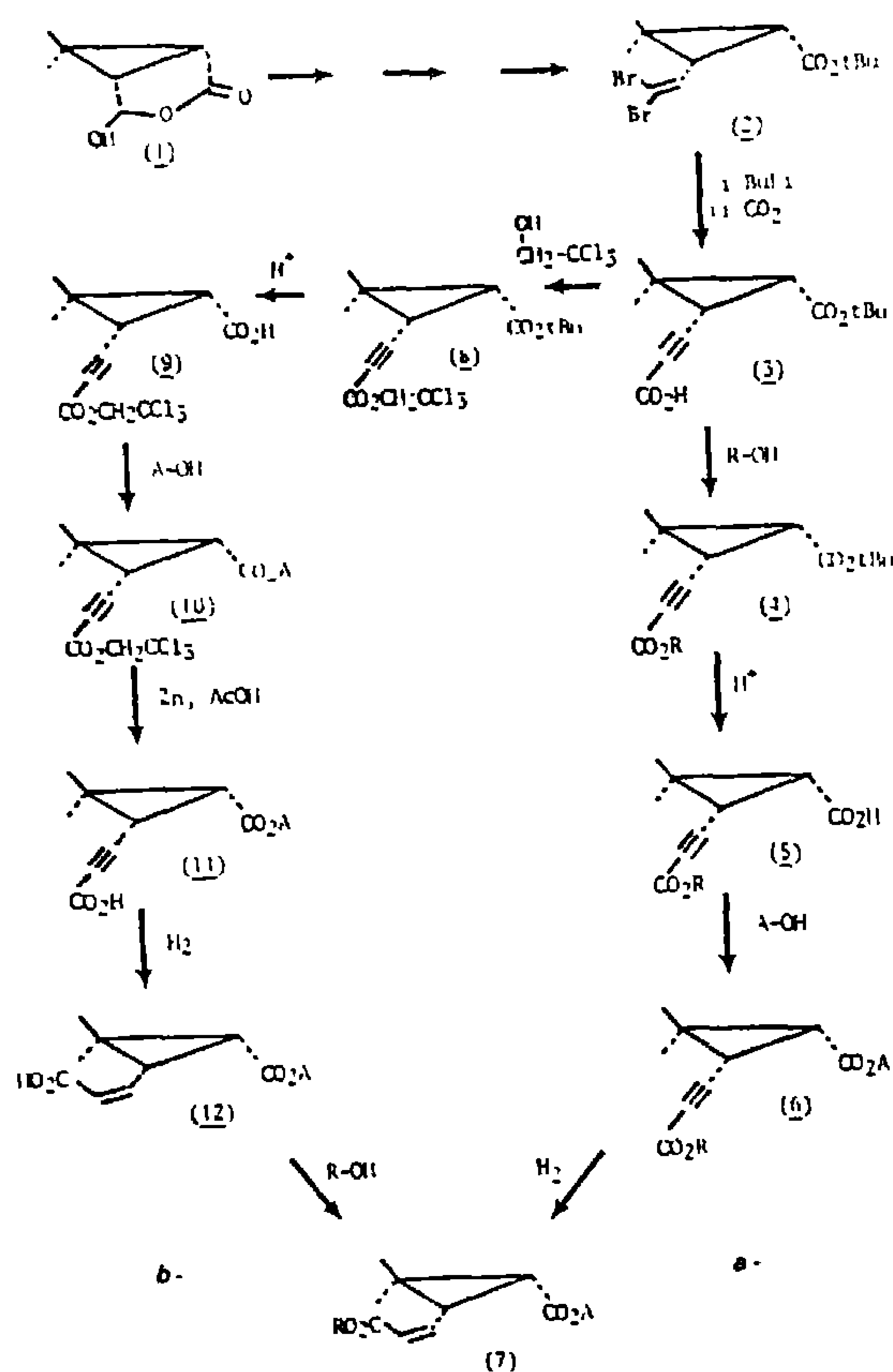
شكل (٧-٩): الصيغة العامة للاسترات (1R, cis)-Z- nor-pyrethric

▪ **التخليق من:**

Synthesis from (1R, cis)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid

المسار الاول يتم فيه تحويل (1R, cis) caro haldehyde او مكافئ ثنائي الحلقة bicyclic (1) تبعا للطريقة المذكورة في المرجع (٣) الي (1R, cis)-dibromovinyl acid حيث عومل استر tbu (2) مع ليثيوم بيوتيل ثم مع ثاني اكسيد الكربون معطيا حامض الاسيتيلينيك (2). التحول الي الداي استر المطلوب (7) يحتاج ٤ **خطوات**: الاسترة مع كحول R-OH (اولـــي او ثانـــــوي) (4) ← (3)، ازالة المجموعة tnu (5) ← (4): الاسترة مع الشق التقليدي لكحول البيرثريود A-OH (6) ← (5)، الهدرجة المساعدة المحدودة للمركب Pd (OH) 2-quinoline لرابطة الكربون-كربون الثلاثية (7) ← (6).

المسار الثاني المعاملة بالحامض للتخلص من مجموعة tbu (5) ← (4) ليست عملية للاحلال r الثلاثي. لقد امكن التغلب علي هذه الصعوبة بخطوات اضافية زيادة: استر مجموعة الكربوكسيليك غير المشبعة الي مشتق تراي كلوروايثيل (8) ← (3)، ازالة tbu (9) ← (3)، الاستر مع A-OH (10) ← (9)، كسر المجموعة الحامية بواسطة المعاملة بحمض الزنك-اسيتيك (11) ← (10)، الهدرجة المساعدة المحدودة (pd(OH)2 – quinoline (12) ← (11) وفي النهاية الاستر مع R-OH (7) ← (12) (الشكل ٧-١٠).



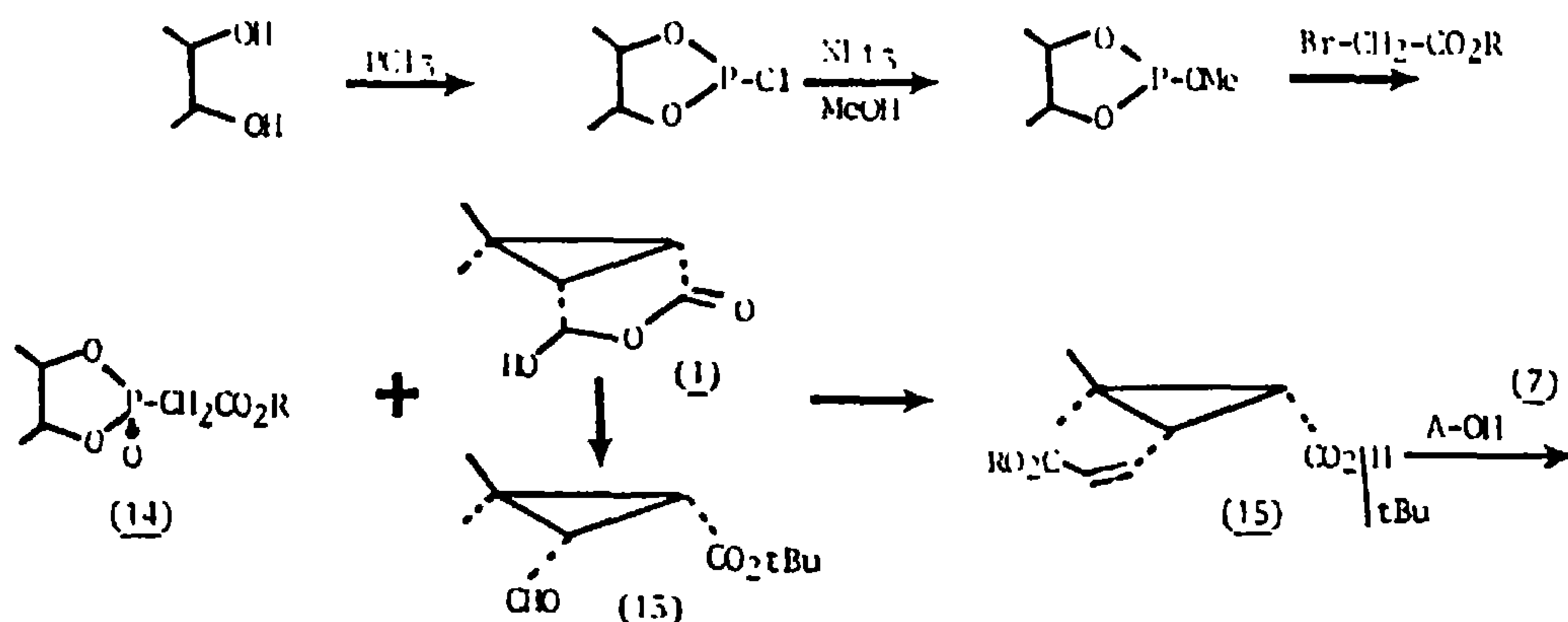
شكل (٧-١٠): تخليق استرات (1R, cis)-Z non pyrethric والرابطة الزوجية Z تاتي من الهدرجة المساعدة للرابطة الثلاثية C-C.

a- يستخدم هذا الطريق من مجاميع R الاولية والثانوية

b- يستخدم هذا الطريق مع مجاميع R الثلاثية.

التخليق المباشر من (1R, cis)-caronaldehyde : التخليق المباشر والاكثر اهمية وجذبا اجري باستخدام تفاعل Witting المطور. هذه الطريقة التقليدية للتخليق معروفة جيدا لادخال الروابط الزوجية ترانس (المرجع-٤). لقد توصل الفريق البحثي

الي ان استخدام المواد الكشافة المحورة تحدث انعكاس تام في الهندسية. الفوسفونات الحلقية علي سبيل المثال (14) تجهيز من البروموواسيتات تبعا للتفاعل Arbusov تضاف الي الهيدروكسيل اكتون (1) او استر tbu الخاص بها (13) في وسط قاعدي (TBUOLI-tetrahydrofuran, -35°c). التركيب الاثيليني المتحصل عليه في انتاجية كمية كان عبارة عن مخلوط غني في هندسية Z. النسبة Z/E كانت ٨٠/٢٠ وحتي ٩٠/١٠ باستخدام (١) والبادية في استر الدهيد (13) وقد تحصل علي نتائج مثيرة (Z/E ratio from 90/10 to 94/6) (الشكل ٧-١١).

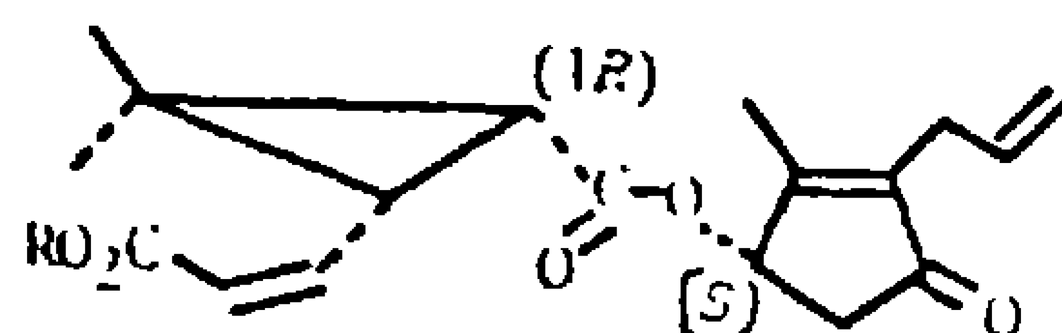


شكل (٧-١١): التخليق المباشر للاسترات (1R, cis)-Z nor-pyrethric ، الرابطة الزوجية Z تاتي من تخليق Wittig-Horner.

لقد لوحظ ان الكفاءة ضد انواع الحشرات يمكن ان تزيد بانتخاب مجاميع R خاصة تلك التي تقع في الشق الكحولي A-OH (الشكل ٧-٩). لقد تحصل علي هذا التحسن للجزء الاعظم من المكونات الكحولية . الانتخاب ارتبط بالتاثير الصارع والنشاط ضد الحشرات.

• التاثير الصارع (جداول ٧-٧ ، ٧-٨ ، ٧-٩).

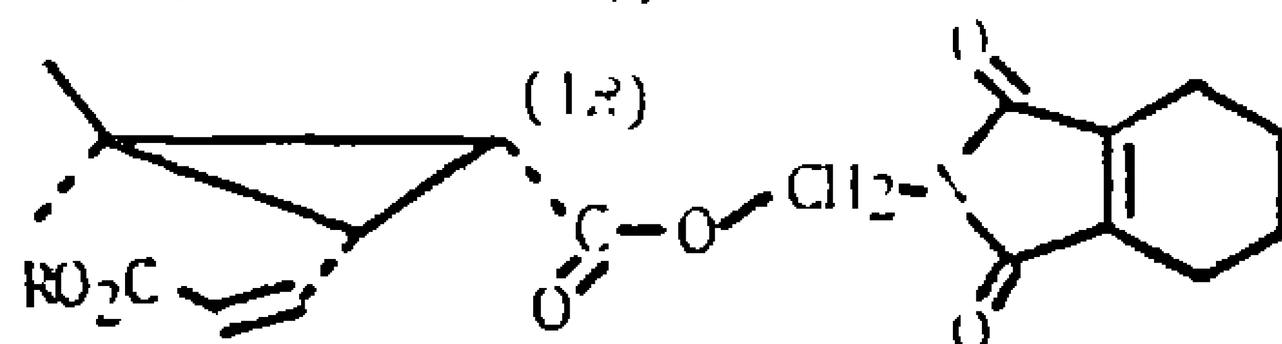
جدول (٧-٧): السرعة المقارنة لاسترات (S)-alle throlone



R	Physical constants 20 (α) D	Musca domestica (bioallethrin = 100)
CH3	+71 (CHCL3)	630
CH2-CH3	+34 (C6H6)	280
CH2-CF3	+38 (C6H6)	180
CH2-CH2-CH3	+40 (C6H6)	140
CH (CH3)2	+26 (C6H6)	70

جدول (٧-٨): السرعة النسبية المقارنة في استرات الثيوبينامينول

Comparative speed in "neopynaminol" esters

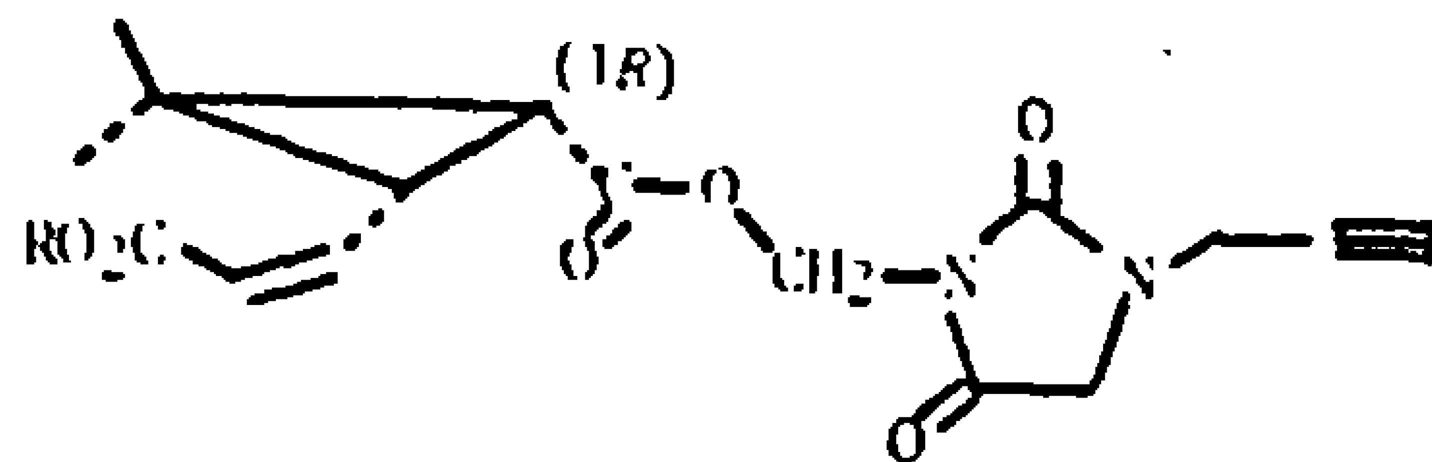


R	Physical constants m. pt. or	$[\alpha]^{20}_{D}$	Musca domestica (bioallethrin = 100)
CH_3		0 (C_6H_6)	106
CH_2-CF_3		+3 ($CHCl_3$)	420
CH_2-CH_2-CH_3	76°C		260
$CH(CH_3)_2$	94°C		280

جدول (٧ ـ ٩): السرعة المقارنة في استرات

(2.4 – dioxo – 1 – (2- propynyl) – 3- imidazolidinyl) methyl

Comparative speed in [2.4-dioxo-1-(2-propynyl)-3-imidazolidinyl] methyl esters

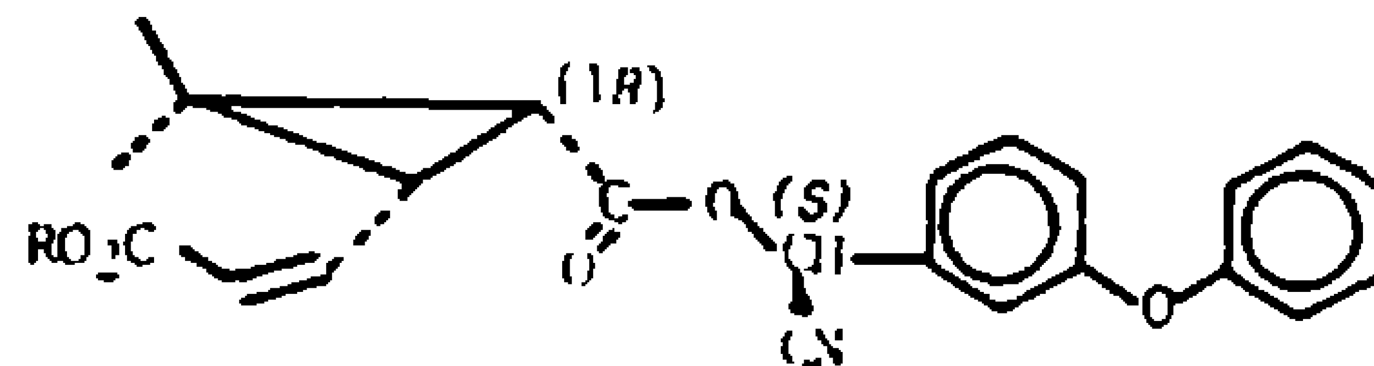


R	Physical constants		Musca domestica (bioallethrin = 100)
	m. pt. or	$[\alpha]^{20}_{D}$	
CH3	50°C		740
CH2-CH3		+10 (CHCL3)	1000
CH2-CF3		-4 (C6H6)	580
CH2-CH2-CH3		+2 (C6H6)	920
CH(CH3)2	78°C		1330
		+14 (CHCL3)	1330

** الفعل الابادي علي الحشرات (جداول ٧-١٠ ، ٧-١١ ، ٧-١٢)

جدول (٧-١٠): الفعل الابداي النسبي في (S) – α- سيانو (٣-فينوكسي-فينيل) ميثيل استرات (الدلتامثرين = ١٠٠).

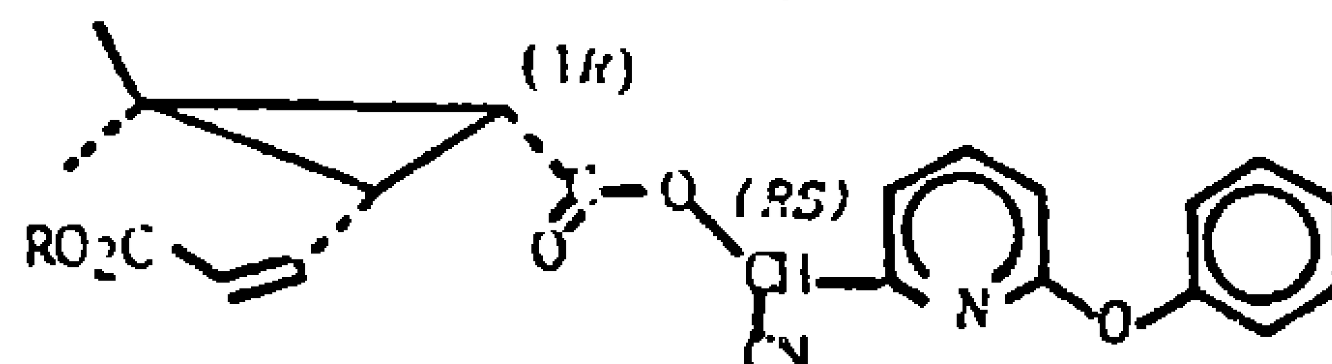
Relative insecticidal activity in (S)-α-cyano-(3-phenoxy-phenyl) methyl esters (deltamethrin = 100).



R	Physical constants		Musca domestica	Blattella germanica
	m. pt. or	$[\alpha]^{20}_{D}$		
CH_3	98°C		29	27
CH_2-CH_3	51°C		68	32
CH_2-CF_3		+42 (C_6H_6)	120	29
CH_2-CH_2-CH_3		+52 (C_6H_6)	89	11
$CH(CH_3)_2$	47°C		82	42
CH(cyclopropyl)	62°C		93	27
$CH(CF_3)_2$	82°C		49	74
CH_2-CH(cyclopropyl)		+48 (C_6H_6)	47	52

جدول (٧-١١): الكفاءة النسبية في ابادة الحشرات في α- سيانو (٦ فينوكسي - ٢-بيريدسينيل) ميثيل استرات (دلتا مثرين = ١٠٠)

Relative insecticidal activity in α-cyano-(6-phenoxy-2-pyridinyl) methyl esters (deltamethrin = 100)



R	Physical constants		Musca domestica	Blattella germanica
	m. pt. or	20 (α) D		
CH3		+59 (CHCL3)	6	1
CH2-CH3		+48 (CHCL3)	16	25
CH2-CF3		+46 (CHCL3)	29	33
CH2-CH2-CH3		+55 (CHCL3)	17	30
CH(CH3)2		+53 (CHCL3)	12	19
CH(CF3)2	88-90°C		98	54

الفاعلية ضد الاكاروسات وقراد الماشية : لقد لوحظ ان كثير من مجاميع R في (1R, cis)Z-nor-pyrethric – انها تحقق تاثير ابادي علي الحشرات متوسط ولكن فعاليتها ضد الاكاروسات كانت مثيرة علي النباتات المصابة وكذلك علي القرار الجامد الذي يصيب الماشية). الجدول (٧-١٣) يوضح كفاءة العديد من هذه البيرثريودات.

جدول (٧-١٢): الكفاءة النسبية في ابادة الحشرات.

R	Physical constants m. pt. or	$[\alpha]^{20}_D$	Musca domestica	Blattella germanica
CH_3		+56 (C_6H_6)	84	45
CH_2-CH_3	82°C		97	54
$CH(CH_3)_2$	78°C		103	59
CH(cyclopropyl)	98°C		139	81
$CH(CF_3)_2$	94°C		126	112
CH_2-CH(cyclopropyl)		+53 ($CHCl_3$)	102	21

جدول(٧-١٣): الداي استرات النوربيرثريك Z-(1R, cis) الفعالة ضد الاكاروسات والقراد.

R	A	Physical constants m.pt.	or $[\alpha]^{20}_D$
tBu	(S)-CH(CN)-(3-phenoxyphenyl)	89°C	
(1-methylcyclobutyl) C-CH3	" "	78°C	
$C(CH_3)_2(C_2H_5)$	" "		+64 ($CHCl_3$)
tBu	$-CH_2$-(3-phenoxyphenyl)		+38 (C_6H_6)
tBu	(RS)-CH(CN)-(6-phenoxy-2-pyridyl)		+68 ($CHCl_3$)
tBu	(S)-CH(CN)-(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)	114°C	
tBu	(R)-CH(CH_3)-(3-phenoxyphenyl)	80°C	

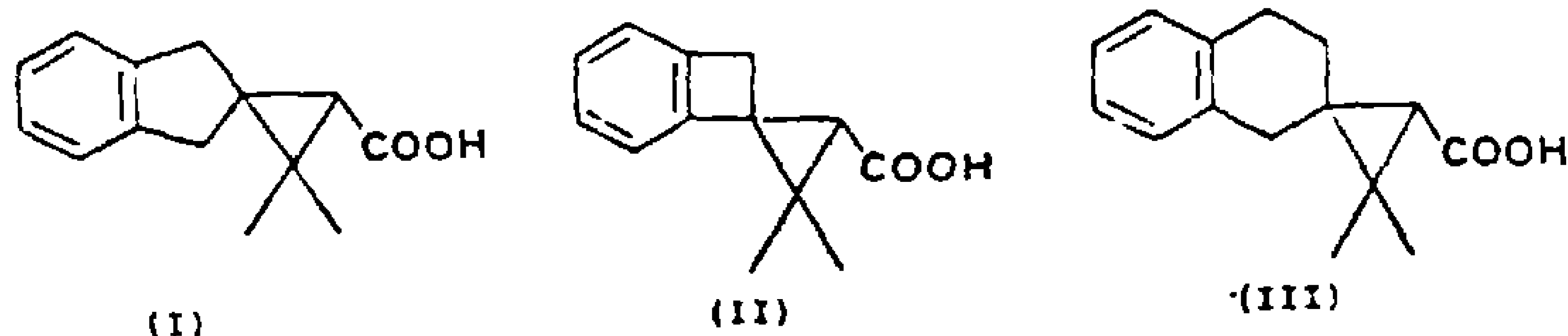
REFERENCES

1. M. Elliott and N. F Janes, Chem. Soc.Rev.,7, p.486. 1978
2. H. Elliott, A, W. Farnham, N. F. Jonc,4, 1'- H. Nc-cdiiam and D- Pulman. "Mechailiam and Pesticide Action", American Chemical Society. ashinfiton, DC, 1976 ACS Symp- Sci:. No. 2, 80-91.
3. E. L. Plummer and D. S. Plncua, gric,. Food Chem. , 29. 1118 (1981).
4. E, L. Pluinmcr, A. B. Cardis, A- J- Mnrtincz, U. A. VanSaun, R. M. Palmorc and D. S, P incus, "Pyrctlirold Inflcctictdca Derived from SubttUutcd (1, l-Bipbcuyl)-3-ctllanola. Scructure-Activicy Relationships, Presented ac the Amcsrican Chemical Society MGeCing, Las Vegas, Nevada, August 1980.
5. J. F. En£el. (Perbaloalkyi)vinyl SubstituCed Pyrcthrolds. Prefienced at the American Chemical Society Meet in a, Washington, DC, Septfmbcr. 1979 P. D. Bone ley. R, Chcetham, R, K, ItLiff. R. Paycoe wd J. D. Saylc.X-roy analyill (unpubLisihcci data rrom our laboratories) has slioii tho aubytituenta on the double bo»id o£ the cis-acid occur altost exclusively as the Z-isomcr-
6. S. H- Pine. Org. Reacictions, 18. 403 (1970).
7. G. MarkL and R. fuch-i. Tetrahedron Lett. 4695 (1972).

رابعا: سيكلوبروبـــان كاربوكسيــــلات مع الاحــــلالات الاربـــعة علي حلقة السيكلوبروبان كبيرثريود فعال

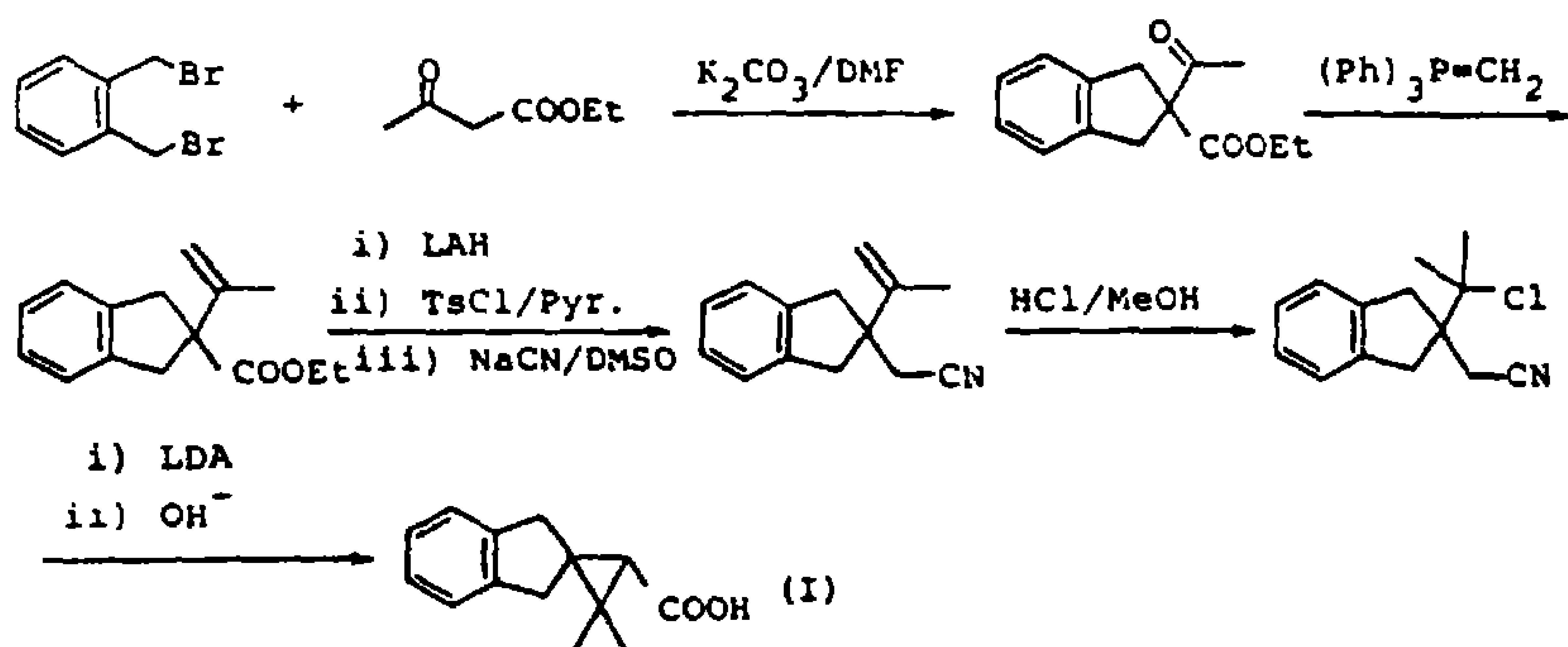
Cyclopropanecarboxylate with four substituents on the cyclopropane ring, A potent pyrethroid

احماض سيكلوبوبان كربوكسيليك ثلاثية الاحلال كمثال حامضي الكرايزانثيميك وحامض 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid له مشابهات سيس وترانس وكلا المشابهين لهذه الاحماض يعطيا استرات بيرثريودز عالية الفاعلية كمبيدات حشرية ضد مدي واسع في الافات الحشرية. النوع الاخر من حامض سيكلوبروبان كربوكسيليك اسيد ميثيل بالحامض ٢و٢و٣و٣-تترامیثیل سيكلوبروبان كربوكسيليك اسيد الذي يعطي هو ايضا استرات عالية الابادية علي الحشرات كمثال الترالليثرين والفينبروباثرين. بالنظر لهذين النوعين المختلفين من مكونات الحامض يتضح ان الانواع الاخري من مكونات الحامض قد او يحتمل ان تكون الصفات التركيبية المختلفة قد ادخلت بشكل مناسب. لقد اجريت محاولة ادخال مجموعة ميثيل اضافية علي الوضع الكربون-٣ (c-3) علي حلقة السيكلوبروبان للسيكلوبروبان كبربوكسيلات ثلاثية الاحلال وقد ثبت انها عديمة الفائدة (المرجع-١). لقد اجريت محاولة اخري باحلال زوج من مجاميع الدايميثيل سيكلوبروبان كربوكسيليت مع الحلقة من الحلزون المقفول Spiro-fused ring (مراجع ٢،٣) التي تمثل افاق مستقبلية واعدة. لقد اجري العمل محل التناول كامتداد للمحاولة الاخيرة وادي الي الحصول علي مكون حامض جديد (I) ومشتقاتة (II) و III كما في الشكـل (٧-١١). الحامض (I)، ٢و٢-دايمثيل -٥و٦-بنزوسبيرو-(٤و٢) هيبتين -١-كربوكسيليك اسيد له تركيب قريب من المكون المعروف للحامض وليس له مشابة هندسي كما في ٢و٢و٣و٣-تترامیثیل سيكلو بروبان كربوكسيليك اسيد.

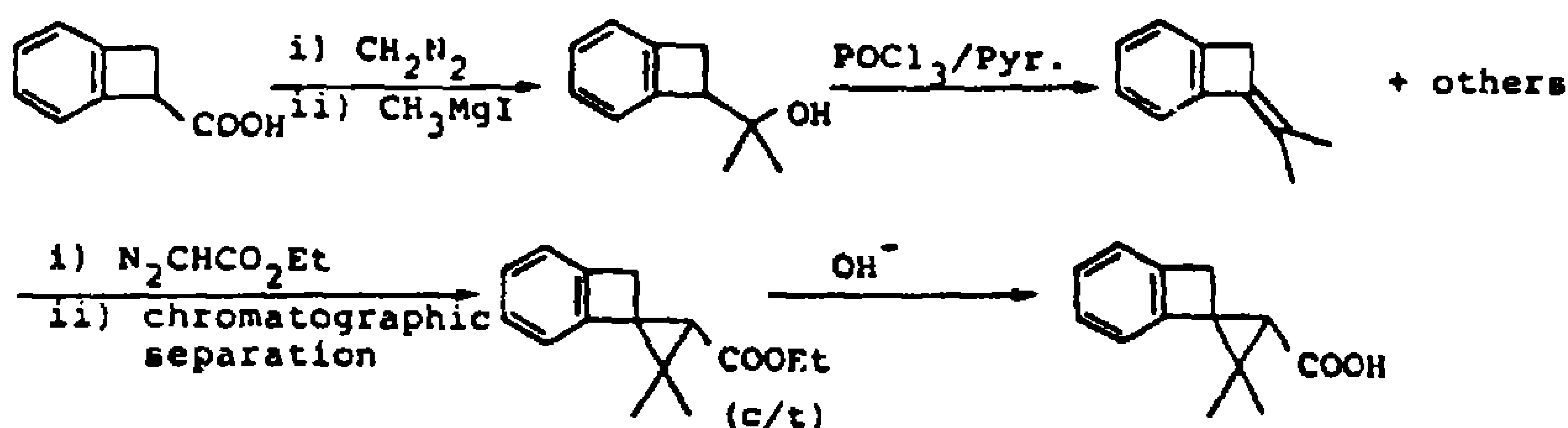


شكل (٧-١٢): احماض بنزوسبيرو Benzospiro Acids

مكون الحامض (I) تم تخليق كما هو واضح في الشكل (٧-١٣). الاحماض (II) , (III) تم تخليقهما كما في الشكل (٧-١٤) ، (٧-١٥) مع المادة البادئة مشتق بنزوسيكلوبيوتين والمشتق تتراهيدرونفثالين علي التوالي.

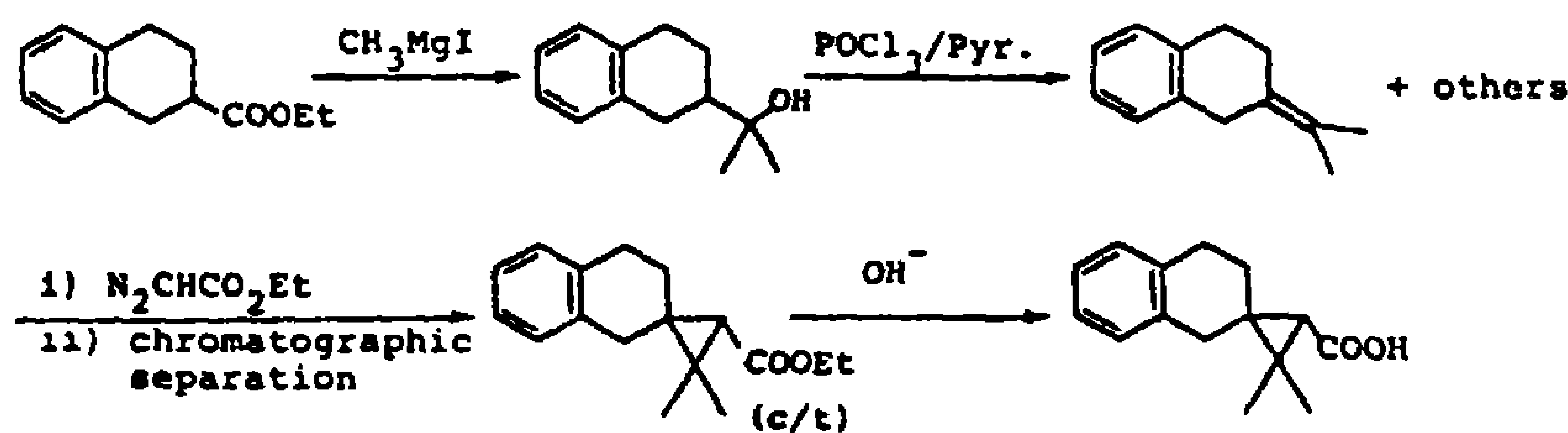


شكل (٧-١٣): تخليق Synthesis of Acid (I)



Synthesis of Acid (II)

شكل (٧-١٤): تخليق Synthesis of Acid (II)



شكل (٧-١٥): تخليق Synthesis of Acid (III)

الاختبارات البيولوجية: الفاعلية الابادية ضد الحشرات لبيروثريودات بنزوسبيرو تم تقييمها ضد الذباب المنزلي عن طريق المعاملة القمية وضد يرقات العمر الرابع للدودة القارضة للدخان بطريقة الطعم وكذلك ضد الصرصور الالماني بطريقة الفيلم الملامس. اوضحت النتائج ان استر α-سيانو-٣ فينوكسي بنزيل للحامض بنزوسبيرو (I) والمركب (IV) هو اكثر المركبات فعالية يتبعة المركب V والمركب VI في سلاسل البنزوسبيروكربوكسيلات مدونة في الجدول ٧-١٤ و ٧-١٥ فيها R تمثل الشق α-سيانو-٣- فينوكسي بنزيل) بالاضافة الي ذلك فان سمية المركب IV ضد الذباب المنزلي اعلي من سمية المركبات المرجعية مثل السيبرمثرين (المرجع-١) والفينبروباثرين (المرجع-٢). كما هو واضح في الجدول (٧-١٥) فان مشتق المركب IV له نفس الرتبة من السمية كما في المركب IV ضد الذباب المنزلي. لذلك فان مكون الحامض (I) خلق اولا كمشتق للترامينيل سيكلوبروبان كربوكسيليك اسيد وهو المكون الحامض للفينبربروباثرين (مرجع-١) والحامض (I) يماثل احماض سيكلوبروبان كربوكسيليك ثلاثية الاحلال مثل مكون الحامض للسيبرمثرين (مرجع-٢) وحامض الكريزانثيميك في هذا الحامض (I) وهو وحدة مستوية غير مشتقة عند الكربون C-3 لحلقة السيكلوبروبان.

جدول (٧-١٤): النشاط الابادي ضد الحشرات لاسترات α-سيانو-٣ فينوكسي بنزيل

Compd	Housefly LD_{50} (µg)	Tobacco cutworm LC_{50} (ppm)	German cockroach LD_{50} (mg/m²)
(IV)	0.0045	2.0	0.60
(V)	0.019	5.0	1.0
(VI)	0.22	50-150	>7.3
ref.1	0.0075	0.73	0.17
ref.2	0.039	1.5	2.6

جدول (٧-١٥): الفعل الابادي ضد الحشرات لمشتقات المركب IV ضد الذباب المنزلي

Compd	Housefly LD_{50} (µg)	Relative toxicity
(IV)	0.0045	167
(VII)	0.0042	179
(VIII)	0.0076	99
(IX)	0.018	42
(X)	0.0052	144
ref.1	0.0075	100

REFERENCES

1. Synthetic Pyrethroids (M. ElUott, Ed.), ACS Symposium Series, 197 No.42, American Chemical Society, Washington, 1977,(pp.1-28)
2. U.S.P. 3/823/17
3. U.S.P. 3,962,458
4. Published unexamined patent application (Kokai tokkyo koho) 56-125350
5. M, Hirano, I. Ohno, S. Kitamura, T, Nishioka and Y. Fujita, Jap. J. Sanit. Zool 29, 219 (1978)

خامسا : التخليق والفعل الابادي علي الحشرات لمشتقات الفينيل المتجانسة للمركب ٣-فينوكسى بنزيل ٣-ميثيل -٢-

Synthesis and insecticidal activity of vinylogous analogues of 3-phenoxybenzyl 3-methyl-2-phenylbutanoate

خلال العقد الاخير من الالفية الثانية كان هناك اهتمام كبير بصناعة المبيدات في اتجاه اكتشاف وتطوير البيرثريودز المخلقة للاستخدامات الزراعية في مكافحة الافات. لقد جري في المعامل البحثية لمؤسسة زويكون الامريكية وضع وتنفيذ برامج مكثفة للتخليق وتعريف البيرثريودز الجديدة والكشف عن فعلها الابادي ضد الحشرات. في هذا المقام سوف نلقي الضوء عن التجهيز والانشطة البيولوجية لعدد من المشتقات الفينيلية المتجانسة للمركب ٣-ميثيل-٢-فينيل بيوتانوات التي اظهرت فاعلية عالية كمبيدات حشرية علي غرار مركبات البيرثريودز التقليدية التي تحتوي علي حلقة البروبان

- **التقييم الحيوي Bioassay:**

تم اجراء التقييم الحيوي (علي درجة حرارة ٢٥°م) لدودة اللوز الامريكية (تاثير بالملامسة علي العمر اليرقي الثالث) والذباب المنزلي (تاثير ملامس علي الاناث البالغة) ومن الفول (تاثير ملامس رش ذو اثر باقي) والعنكبوت الاحمر (تاثير ملامس) كما في المرجع (١) بواسطة Henrick ومعاونوه. كذلك اجري تقييم حيوي للمركبات المخلقة علي الدودة القارضة عن طريق دراسة التاثير الملامس علي يرقات العمر الثالث. حيث عوملت اليرقات بالمركب المختبر في الاسيتون (واحد ميكرولتر) وتركت علي البيئة ثم تم حصر الموت بعد ٧٢ ساعة وتم تحديد الجرعة النصفية القاتلة LD50 لكل مركب.

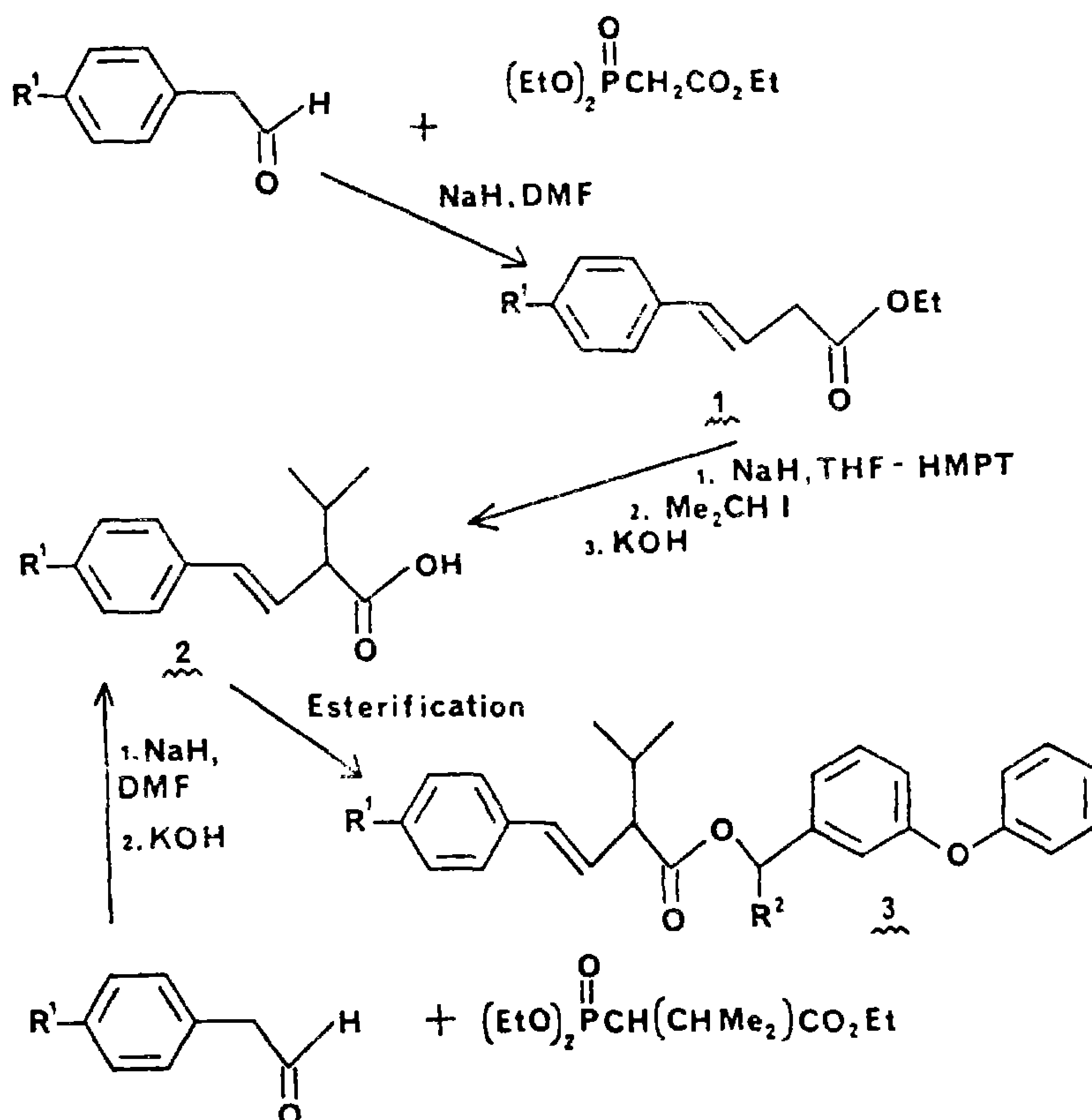
- **التخليق Synthesis:**

تم تخليق سلاسل من البيرثريودات علي النحو التالي:

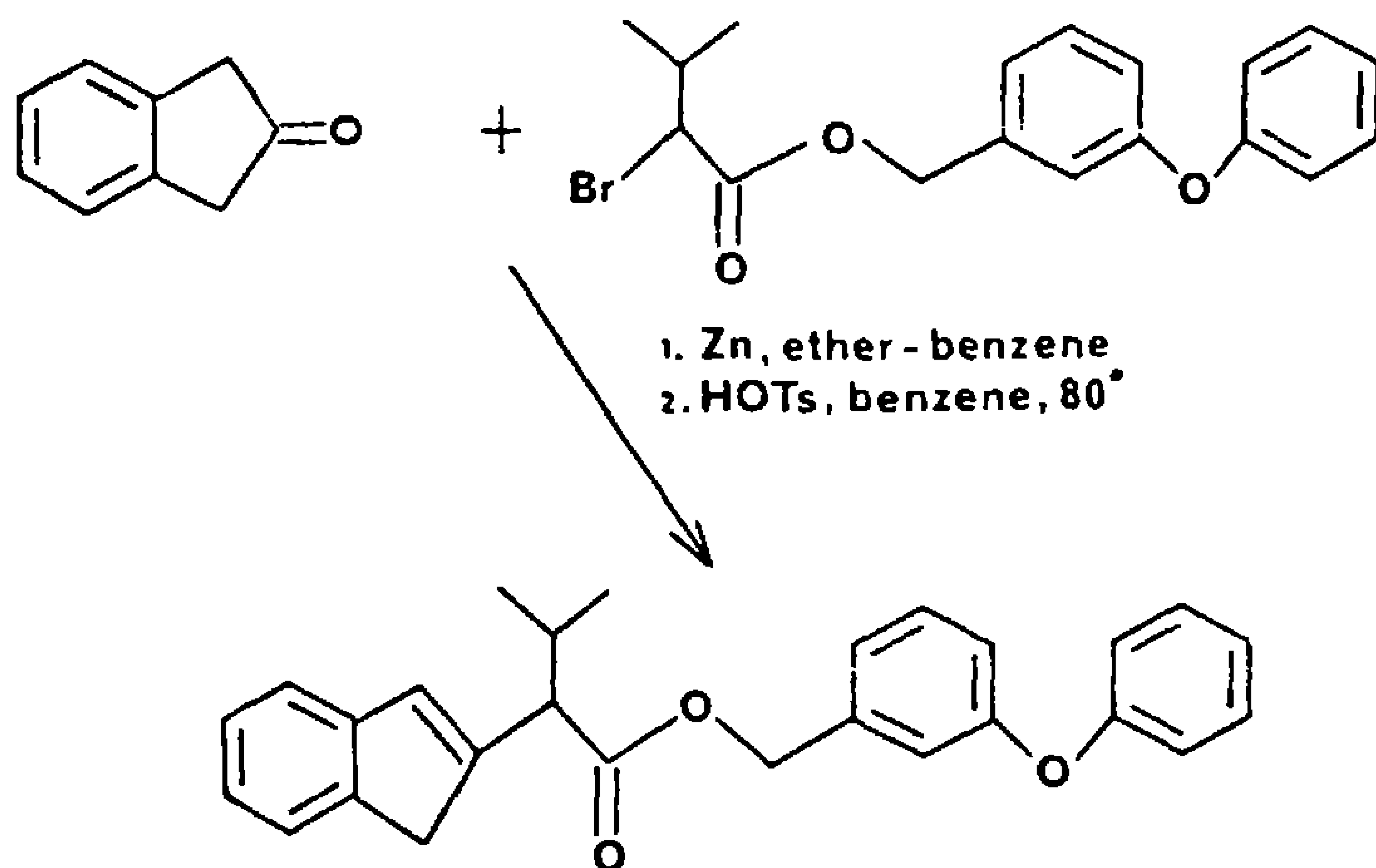
- **تخليق ٤-فينيل-٣-بيوتينوات:** تفاعل انيون تراي ايثيل فوسفونو اسيتات مع الفينيل ايثانول اعطي اثيل -٤- فينيل-٣ بيوتينوات (1) وفيه حدثت هجرة للرابطة الزوجية في الارتباط مع الحلقة العطرية تحت ظروف التفاعل الموضحة

في النظام I. الكتلة الانيون المتكون من هذا المنتج مع NaH في التتراهيدروفيوان (THF)-هكساميثيل – فوسفوريك تراي اميد (HMPT) مع الايزوبروبيل ايوديد اعطي –ايزوبروبيل –٤– فينيل –٣–بيوتينوات الذي يتحلل مائيا الي الحامض 2. الاسترة المثالية تعطي الاسترات المطلوبة 3. كبديل فان المركب 2 يمكن تجهيزة من تفاعل انيون التراي ايثيل ٣–ميثيل–٢–فوسفونوبيوتانوات مع الفينيل ايثانال.

- **تخليق ٢ – (٢–اندينيل) –٣– ميثيل بيوتانوات:** تفاعل Reformatsky للمركب ٣–فينوكسي بنزيل ٢–برومو–٣–ميثيل بيوتانوات مع ٢–اندانون متبوعا بالهدرجة والتنقية الكروماتوجرافية حيث تعطي استر ٢– اندينيل (النظام II).

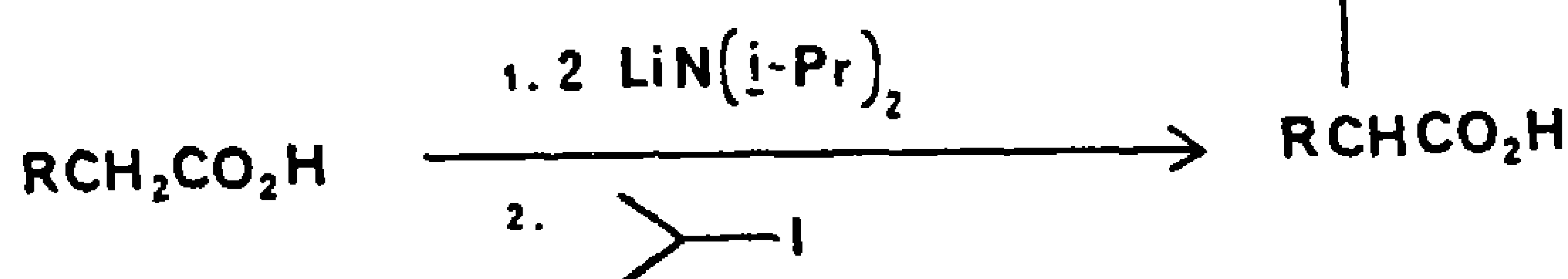


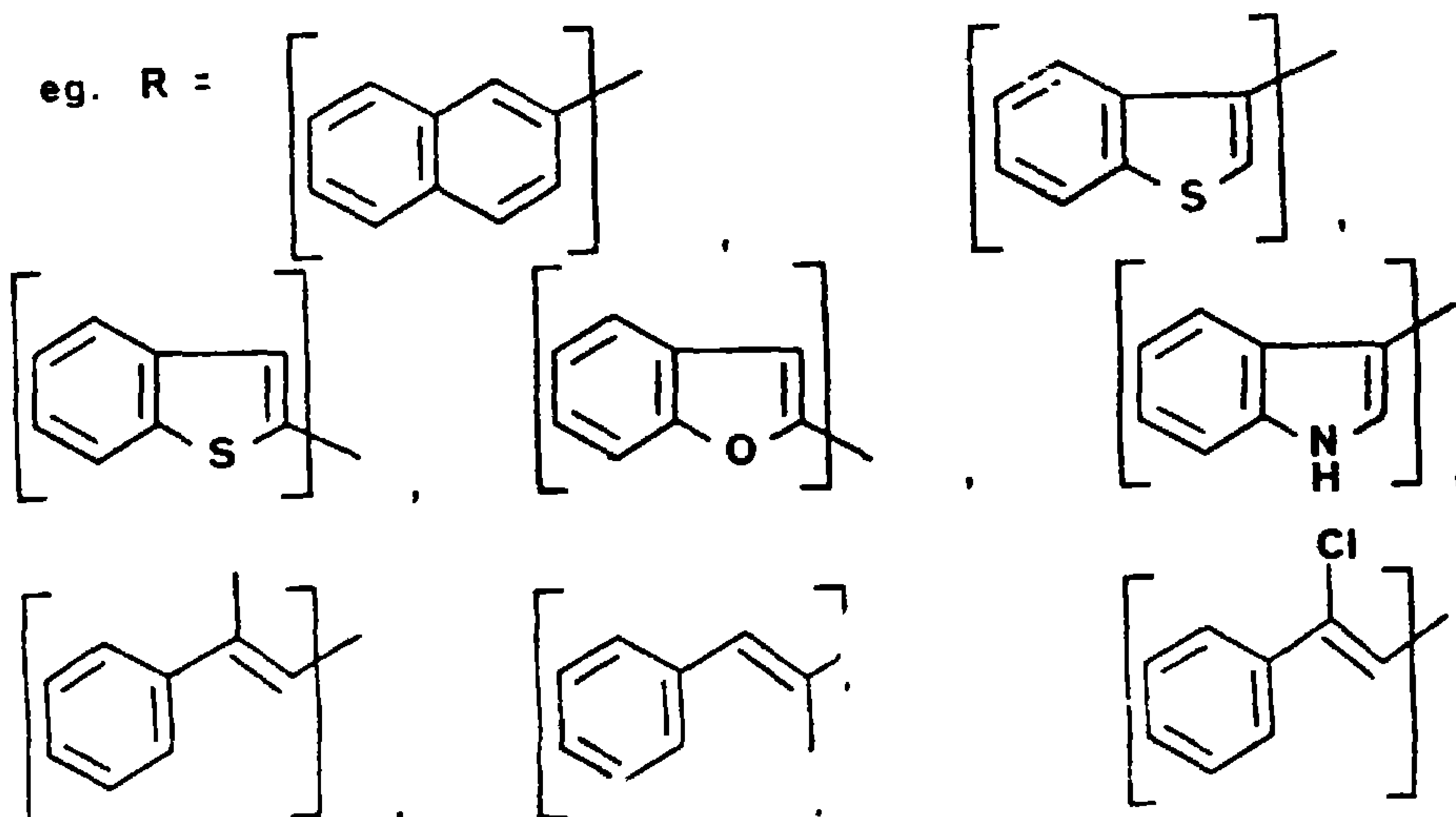
النظام (I)



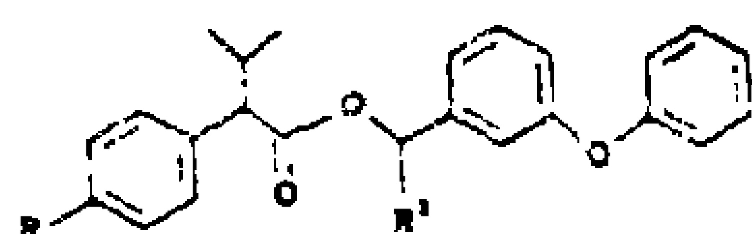
النظام (II)

• **تخليق ٢-احلالات -٣-ميثيل بيوتانوات:** معظم الاسترات الاخري تم تجهيزها من خلال الكلة الداينون dianion احامض الخليك ذو الاحلال في ذرة الكربون -٢ المقابل مع الايزوبروبيل ايوديد (النظام III) بتبعية استرة الحامض الاحلالي الناتج في طريق عادي.





▪ نتائج التقييم الحيوي: التاثيرات السامة لبعض مركبات ٢-اريل-٣-ميثيل بيوتانوات بما فيها الفينفاليرات 7 موضحة في الجدول (٧-١٦) لغرض المقارنة.



جدول (٧-١٦): سمية بعض مركبات ٢-اريل-٣-ميثيل بيوتانوات.

Number	Compound		Heliothis virescens (topical) µg/third instar larva (LD50)	Musca domestica (topical) µg/adult (LD50)	Aphis sabae (fresh residue) adults mg litre-1 (LD50)	Tetranychus urticae (fresh residue)sdults mg lite-1 (LD50)	Spodoptera exigua (topical) µg/third instar larvae (LD50)
	R1	R2					
4	H	H	1.0	0.20			
5	H	CN	0.086	0.20			
6	CL	H	0.090	0.091	36	8.0	6.03
7[1]	CL	CN	0.021	0.042	8.5	4.6	0.018

[1]fenvalerate

بيانات التقييم الحيوي في جدول (٧-١٧) لبعض مركبات ٢-ايزوبروبيل-٤-فينيل -٣-بيوتانوات. مشتقات الفينيل المتجانسة مثل α-سيانو-٣-فينوكسي بنزيل ٤-(٤-فلوروفينيل)-٢-ايزوبروبيل -٣-بيوتينوات (13) اظهرت فاعلية مقارنة لتلك التي احدثها الفيفاليرات (7). لقد تمت صيانة والحفاظ علي الفعل البيولوجي بمد المسافة بين الحلقة العطرية ومركز الكربون C-2 برابطة زوجية (المرجع-٤). الاحلال عند C-3 مع مجموعة الميثيل او علي الكربون C-4 مع أي من مجموعة الكلور او الميثيل اعطت مركبات ذات فاعلية قليلة 14 , 16 في مقابل 8.

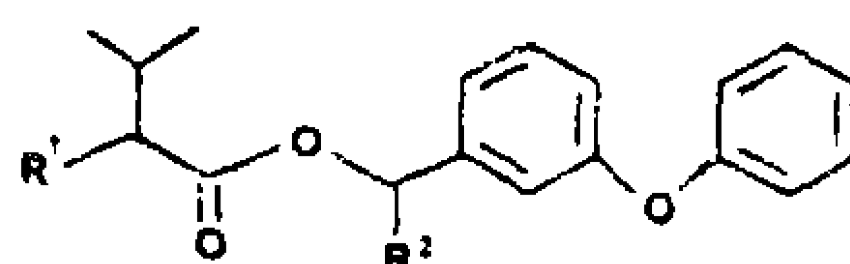


جدول (٧-١٧): سمية بعض مركبات ٢-ايزوبروبيل -٤-فينيل -٣-بيوتينوات

Number	Compound				Heliothis vir-escens LD50	Musca dom-estica LD50	Aphis sabae LC50	Tetranychus urticae LC50	Spodoptera exigua LD50
	R1	R2	R3	R4					
8	H	H	H	H	0.71	0.34	>1000	>1000	
9	H	CN	H	H	0.16	0.23	`100	68	
10	CL	H	H	H	3.5	>10	280	>1000	
11	CL	CN	H	H	0.26	0.26			0.10
12	F	H	H	H	0.48	0.43		29	
13	F	CN	H	H	0.044	0.13		7.2	0.025
14	H	H	H	CH3	3.9	4.5	340	>1000	
15	H	H	CH3	H	22.7		1000	>1000	
16	H	H	CL	H	25	>10	450	>1000	

الجدول (٧-١٨) يعطي امثلة اضافية للمشتقات مع المجاميع المختلفة غير المشبعة المرتبطة عند الموقع C-2. الاسترات C-(٢-نافثيل)-٢-(٢-اندينيل)- ، ٢-(٢-بنزو-b-(ثيانيل) وكذلك ٢-(٢-بنزو (b) فيورانيل) الاحلالية اظهرت فعل ابادي معقول علي الحشرات. المركبات المقابلة ٢-(١-نافثيل)- ، ٢-(٣-اندينيل)-اظهرت فاعلية منخفضة

كثيرا. مشتق ٢-(٣-بنزو (b) ثيانيل 25 اظهر كذلك خفض في الفاعلية ١٠ مرات ضد دودة اللوز الامريكية بالمقارنة بالمركب المقابل ٢-(٢-بنزو(b)-ثيانيل 24.



جدول (٧-١٨): سمية 2-substituted-3-methyl butanoates

Number	Compound R1	Compound R2	Heliothis virescens LD50	Musca domestica LD50	Aphis sabae LC50	Tetranychus urticae LC50	Spodoptera exigua LD50
17	(2-naphthyl)1	H	0.54	0.74	274	>1000	
18	(2-naphthyl)1	CN	0.094	0.25	19	12	
19	(1-naphthyl)	CN	9.0	1.2	>100	>100	
20	(2-indenyl)	H	0.35	0.25	45	54	0.23
21	(3- indenyl)	H	8.0	0.76	>100	>100	
22	(1- indenyl)	H	>100	>10	>100	>100	
23	(2-benzo (b)thienyl)	H	0.20	0.25		54	
24	(2-benzo (b)thienyl)	CN	0.071	0.12			0.28
25	(3-benzo (b)thienyl)	CN	0.78	0.40			
26	(2-benzo (b)thienyl)	H	0.83	0.41			
27	(3-indolyl)	H	>100	>10			
28	(N-methyl-3-indolyl)	H	23	2.0		>100	

[1]cf. Ref 5.

REFERENCES

1. C. A. Henrick, B. A. Garcia, G. B. Scaal, D. C. Cerf, R. J. Anderson, K. Gill. H. R. Chinn, J. N. LaboviCz, tl. H. Leippc, S. L. Woo, It. L. Cnrnoy, I). C. Cordon and G. K. Kohn, PcHtic. Sci. 11, 224. (1980)
2. N. Oh no, K. Fuj imoLo, Y. Okuno, T. Mizutoni., M. Hirano, N. I Cay a, T. llonda and H. Yoshioka, Asric. Bio].. Chem. 38, 881 (1974)
3. N. Oh no, K. Fujir.oco, Y. Okuno, T. Mizutani, M. Hirano, N. I Cay a, T. Honda and H. Yoshioka. Pcstic. Sri. 7. 241 (1976)
4. W. Meyer, J. Drabck, S. Farooq, L. Csell and 0. KrisC l.-m.-ion. U. S. Patent 4 161 535 (1979)
5. V. Kameswaran and R. W. Acldar. U.S.Pacenc 4 046 799 (1977)

سادسا: المبيدات الحشرية الجديدة اريل-بولي فلوروسيكلوبيوتان: الدراسات الكيميائية والبيولوجية

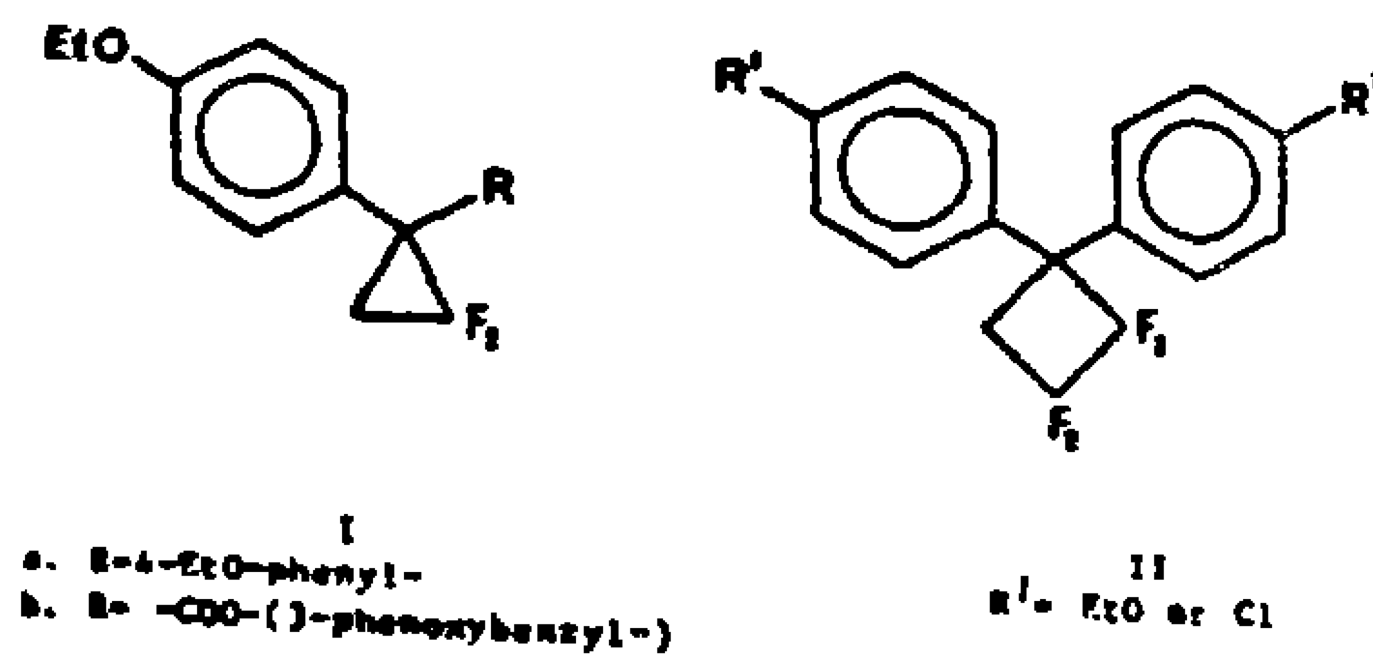
New aryl-polyfluorocyclobutane insecticides. Chemical and biological studies

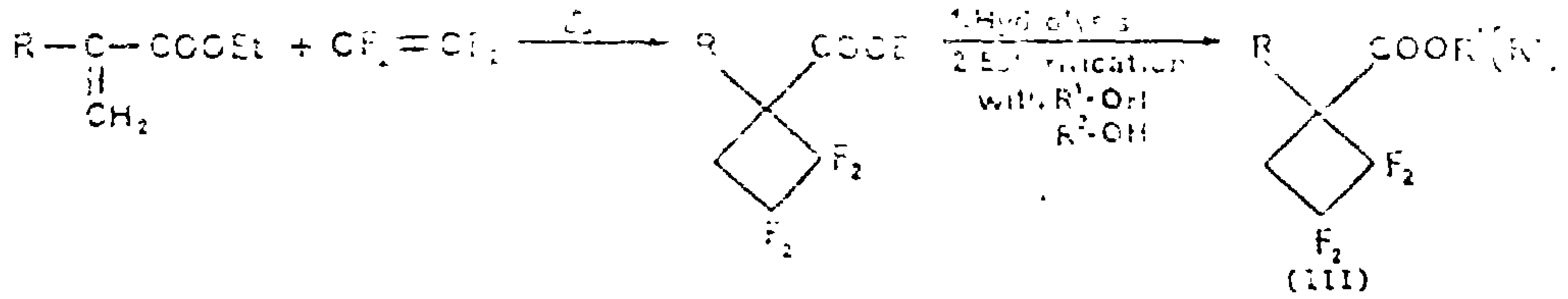
لقد اوضحت الدراسات المرجعية تعميم التركيب المشترك بين استرات المبيدات الحشرية DDT – بيرثريود. الدليل عن هذا التصميم كان في ابعاد الجزء التركيبي المطلوب لكي تحدث هذه المركبات الفعل الابادي ضد الحشرات. هذا الجزء الضروري في التركيب كان يمثل في جزئ الددت بواسطة مجموعة القمة للشق تراي كلوروميثيل والتي يمكن ان تحل في مشتقات استرات الداي-اريل ددت – بيرثريودز بواسطة مجاميع اخري ذات الحجم المشابة (قطر رابطة فان دير فالس كانت تقارب ٦,١ انجستروم)مثل ٢-نيتروبروبان، ٣,٣-دايميثيل اوكسيتان او ٢,٢-دايكلوروسيكلوبروبان (المرجع-٢). هذه المجموعة القيمة اوضحت انها تلعب دورا دقيقا ومؤكدا في مفصليات الارجل من ناحية اطالة انتقال ايون الصوديوم +Na خلل تضاعف نبضات العصب (المرجع-٣). التاثيرات العصبية الفسيولوجية وعلي الاخص كفاءة التراكيب كمبيدات حشرية كانت ترتبط بالاختلاف في حجم هذه المجموعة من الابعاد المناسبة. علي العكس من مشتقات الداي-اريل ددت فان استرات DDT-بيرثريود المشتركة اوضحت زيادة الفاعلية كمبيدات حشرية عندما تكون المجموعه القمية "apex" لها قطر فاندر فالس صغيرة (تقريبا ٥,٨ انجستروم). لذلك فان الدايفلوروسيكلوبروبان الصغيرة (I,a) في سلاسل مشتق الددت اعطت فاعلية متناقصة كمبيد حشري بينما استر ددت – بيرثريود المقابل (I,a) كان مبيد حشري فعال (المرجع-١).

لقد وجد كذلك ان المجموعة القمية في المركبات الفعالة لسلاسل الاستر تتطلب احلالات سالبة كهربيا وتعرف بانها غير متماثلة "asymmetry" للاحلال. من قياسات النماذج الذرية قام الفريق البحثي ان مجاميع الفلوروسيكلوبيوتان يجب ان تؤخذ في الاعتبار لتصميم الحصول علي أي مركبات تبيد الحشرات. من دراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية. اتضح ان المجموعة القيمة "apex" المناسبة هي الشق غير المتماثل ٢و٢و٣و٣-تترافلورو سيكلوبيوتان. مشتقات الداي-اريل للددت (II) كانت غير فعالة كما تنبأ من استعراض الفاندرفالس الصغيرة لهذه المجموعة. تمشيا مع الفرضية بقلة النشاط الابادي ضد الحشرات لمشتقات الاستر والذي تكون فيه المجموعة القمية اما الاكبر ٢و٢-دايكلورو٣و٣-دايفلوروسيكلوبيوتان او الاصغر والمتماثلة ٣و٣-دايفلوروسيكلو بيوتان. لذلك فان الاسترات (xx1x) و (xxx) اقل فاعلية من الاستر VI (جدول ٧-١٩).

▪ كيمياء تخليق وفصل استرات تترافلوروسيكلوبيوتان:

تم تجهيز استرات الاريل-فلوروسيكلوبيوتان بواسطة تتابع التفاعل الموضح مع البداية بالاكريلات اريل - ايثيل احلالي في الحلقة. لقد تكون تترافلوروسيكلوبيوتان من الاريل اكريلات والتترافلورو اثيلين (TFE) بمحصول عالي علي درجة الحرارة العالية والضغوط العالية. علي نفس المنوال تم تجهيز الكلوروفلوروسيكلوبيوتان باستخدام الفلوروكلورواثيلين في التفاعل مع الاريل اكريلات (المرجع-٤).





احماض تترافلوروسيكلوبيوتان ذات ذرة كربون متماثلة Chiral علي الكربون-١-لحلقة السيكلوبيوتان عندما تكون الاسترات ذات التركيب العام (III) له احلال R2 يتكون مركز متماثل اخر. لقد استقر ذلك في السابق مع البيرثريودز والمبيدات الحشرية للسيكلوبروبان والتي لها صور مشابهات لكل استر يملك انشطة ابادية ضد الحشرات مختلفة. لذلك تم فصل احماض السيكلوبيوتان الراسيمية بواسطة البلورة متعددة الفصل لاملاحها مع الامينات الفعالة ضوئيا وبطرق اخري. ان عمل تناسق مطلق للمشابة الدوراني (-) للاحماض كانت مبنية علي العلاقة التركيبية لاحماض السيكلوبيوتان للمشابة الذي ذكر سابقا للسيكلوبروبان (١) الذي له تناسق مطلق مشتق من تحليل اشعة -X. عمل التناسق عند مركز التشابة لكربون البنزيليك اخذ من التناسق المطلق للدلتامثرين وغيرها من البيرثرويدز الداي استيريوايزوميريك الاحلالية علي موضع البنزيليك بواسطة الايثينيل-والسيانو او مجاميع الفلورو ثم الحصول عليها بواسطة الاداء العالي للكروماتوجرافي في السائل (HPLC) للمشابهات الداي استيريو المتكونة من الاحماض المفصولة والكحولات الراسيمية.

- **الفعل الابادي ضد الحشرات Insecticidal activity:**

طريقة اختيار الكفاءة النسبية ضد الحشرات المختبرة ضد ذبابة الماشية الاسترالية مذكورة في المرجع (١). القيم الاضافية للموت في الصرصور الالماني (جدول-١) تحصل عليها بالمعاملة القمية للمبيدات في الاسيتون.

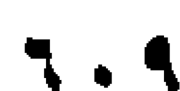
علي الصدر في الحشرة. لقد تم حصر الموت بعد ٤٨ ساعة من المعاملة للمركبات وتم تحليل البروبيت لتقدير قيم الجرعة النصفية القاتلة LD50. بالرغم من العدد الكبير من المركبات المرتبطة التي تم تخليقها فاننا سوف نقصر المناقشة في هذا المقام علي الاسترات المختارة التي تحتوي علي ١-اريل-٢و٢و٣و٣-تترافلوروسيكلوبيوتان. في العادة وجدنا ان الشقوق الكحولية التي تاكد انها تعطي استرات فعالة في سلاسل البيرثريودز تعطي مركبات فعالة عندما تحدث لها استرة مع احماض الاريل سيكلوبيوتان. لقد لوحظ ان المركبات الفعالة يتحصل عليها عند الاستر مع ٣-فينوكسي فينيل - بروب -٢-يين-١-ييل (مثل α-ايثينيل-٣-فينوكسي بنزيل-) وα-سيانو-٣-فينوكسي بنزيل - وكحولات النبتافلوروبنزيل. بالنسبة لجزء الحامض في السلاسل المدروسة وجد ان الاسترات الفعالة تتكون من مدي من المركبات ٤-احلال-فينيل- ، ٤,٣-ميثيل اندين اوكسي فينيل وغيرها من الاحلالات الاريليه التي ذكرت قبلا في سلاسل الددت للمبيدات الحشرية. العلاقات بين التركيب والفاعلية لاسترات تترافلوروسيكلوبيوتان كانت مشابهة ايضا لتلك التي وجدت مع الددت وسلاسل استرات الاريل-هالوسيكلوبروبان ولكن مستويات الفعل الابادي ضد الحشرات للسيكلوبيونانات كانت عالية.

جدول (٧-١٩): تاثير المجاميع الاحلالية للمبيدات الحشرية الجديدة المختارة علي قيم موت ذبابة الخراف الاسترالية. Lucilia cuprina والصرصور الالماني.

R COO—ALC. (alcohol component)

F F F F

Enantiomeric composition	Alcohol component R^1=3-phenoxybenzyl- R^2=α-benzyl-	LD_{50} (LD_{50}+synerg.)* mg/kg

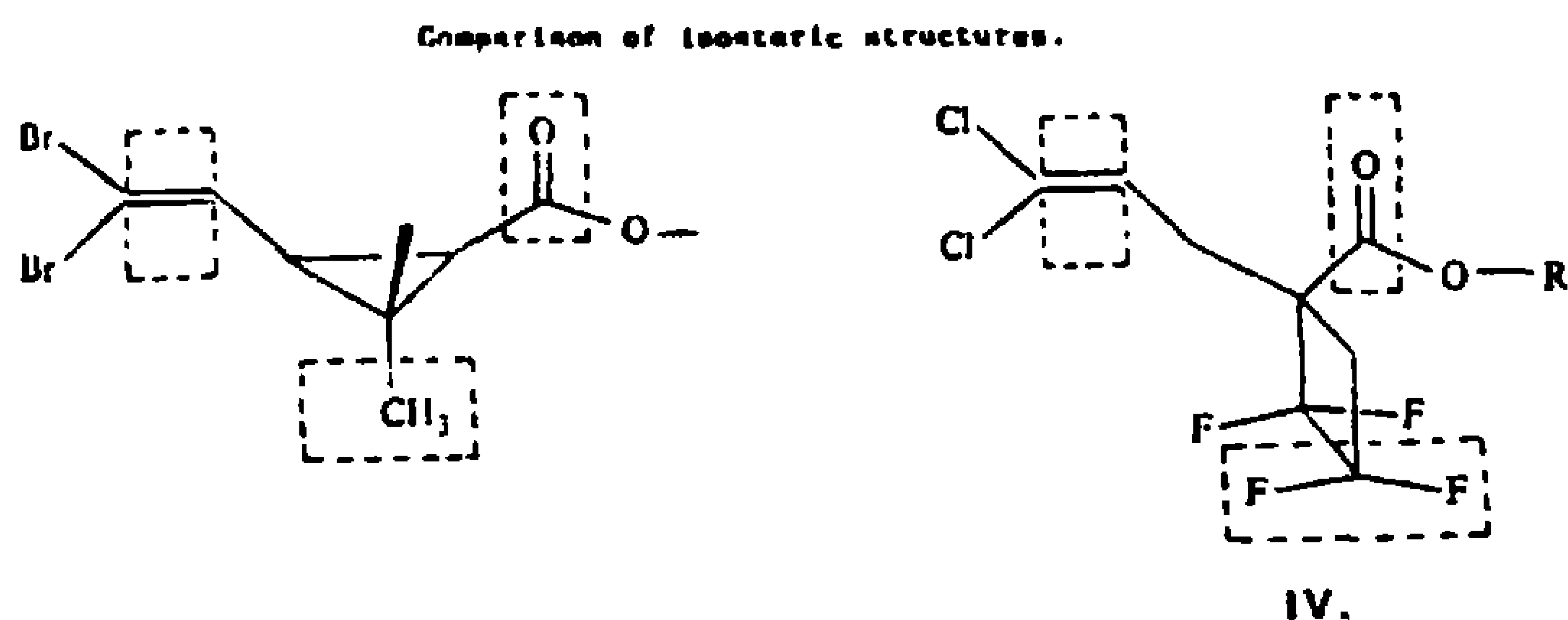


No.	Acid	Alcohol	R		Blowfly	Cockroach
V	+,-		4-Ethoxyphenyl	R^1	2.420 (0.100)	7.78
VI	+,-	+,-	4-Ethoxyphenyl	α-Cyano-R^1	0.610 (0.027)	5.65
VII	S,+	R,+	4-Ethoxyphenyl	α-Cyano-R^1	4.097 (0.145)	23.88
VIII	R,-	S,-	4-Ethoxyphenyl	α-Cyano-R^1	0.358 (0.006)	1.55
IX	R,-	R,+	4-Ethoxyphenyl	α-Cyano-R^1	5.240 (0.084)	28.16
X	S,+	S,-	4-Ethoxyphenyl	α-Cyano-R^1	134.800 (1.720)	>1000
XI	+,-	+,-	4-Ethoxyphenyl	α-Ethynyl-R^1	0.592 (0.032)	3.32
XII	R,-	R,-	4-Ethoxyphenyl	α-Ethynyl-R^1	0.176 (0.005)	1.82
XIII	R,-	S,+	4-Ethoxyphenyl	α-Ethynyl-R^1	3.690 (0.166)	14.00
XIV	S,+	S,+	4-Ethoxyphenyl	α-Ethynyl-R^1	5.700 (0.270)	5.45
XV	S,+	S,-	4-Ethoxyphenyl	α-Ethynyl-R^1	>1000 (11.00)	>1000
XVI	+,-	+,-	4-Chlorophenyl	α-Ethynyl-R^1	1.200 (0.090)	7.79
XVII	R,-	R,-	4-Chlorophenyl	α-Ethynyl-R^1	0.118 (0.013)	1.44
XVIII	S,+	R,-	4-Chlorophenyl	α-Ethynyl-R^1	27.900 (1.920)	195.28
XIX	R,-	S,+	4-Chlorophenyl	α-Ethynyl-R^1	107.850 (21.70)	563.47
XX	S,+	S,+	4-Chlorophenyl	α-Ethynyl-R^1	>1000 (>1000)	>1000
XXI	R,-		4-Chlorophenyl	Pentafluoro-R^2	2.63 (0.515)	11.55
XXII	+,-		4-Ethoxyphenyl	Pentafluoro-R^2	5.15 (0.240)	51.43
XXIII	+,-	+,-	4-Ethoxyphenyl	2-Chloro-6-fluoro-R^2	1.600 (0.257)	67.96
XXIV	R,-	R,-	3,4-methylenedioxy-phenyl	α-Ethynyl-R^1	0.337 (0.017)	2.43
XXV**	R,-		3,4-methylenedioxy-phenyl	α-Fluoro-R^1	>1000 (>1000)	>1000
XXVI**	S,+		3,4-methylenedioxy-phenyl	α-Fluoro-R^1	>1000 (>1000)	>1000
XXVII**	S,+		3,4-methylenedioxy-phenyl	α-Fluoro-R^1	>1000 (>1000)	>1000
XXVIII**	R,-		3,4-methylenedioxy-phenyl	α-Fluoro-R^1	3.020 (0.570)	11.84
XXIX	α-cyano 3'-phenoxybenzyl-2,2-dichloro 1-(4-ethoxyphenyl)-3,3-difluorocyclobutane carboxylate				7.780 (0.073)	75.35
XXX	α-cyano 3'-phenoxybenzyl 1-(4-ethoxyphenyl)-3,3-difluorocyclobutane carboxylate				3.920 (0.078)	12.86
	FENVALERATE				4.610 (0.037)	1.63
	PERMETHRIN				0.978 (0.060)	4.90
	DELTAMETHRIN				0.241 (0.002)	0.45

* Topical applications in acetone, 2-5 days old; male blowflies.
** Synergised by the addition of 1ul of sesamex (0.2%) with each dose. Absolute configuration not determined. Separate identity of each diastereoisomer was confirmed by HPLC and NMR. The measured rotation $[\alpha]_D^{20}$ in EtOH: (XXV) -15.23° (c=1.3); (XXVI) +15.43° (c=0.9); (XXVII) +12.93° (c=1.1); (XXVIII) -12.68° (c=1.7).3

■ **التركيب المقارن مع المبيدات الحشرية الاسترات الاخري:**

اشار العلماء Elliott ومعاونوه عن البيرثريودز والباحث Miyakado واخرون عن المبيدات الحشرية استرات للاريل ايزوفاليرات ضرورة التخصص الفراغي ووجود ثلاثة مواقع تتطابق لاحداث الفاعلية في المشابهات diastereoisomers. هذه الفرضية تتطلب مركبات فعالة لتحقيق العلاقة الفراغية بين التراكيب ثلاثية الاجزاء لجزئ المبيد (الشكل ٧-١٥): a تمثل كربونيل مجموعة الكربوكسيليك ، b تمثل الرابطة الزوجية الفينيلية، c تمثل واحد من احلالات الميثيل لحلقة السيكلوبروبان.



شكل (٧-١٦): مقارنة بين تراكيب الايزوستيريك.

التمثيل الجيد للنماذج الذرية لمشابهات diastereoisomers لاسترات السيكلوبيوتان (الشكل ٧-١٦) مع نموذج البيرثريود هذا اوضح ان المركبات الفعالة محل التناول تتوافق مع متطلبات التركيب هذه ومن ثم تكون هذه المركبات مرتبطة بالبيرثريود او استرات المبيد الحشري فينفاليرات. لقد قام الفريق البحثي بتخليق العديد من المشتقات الاليفاتية في سلاسل استر السيكلوبيوتان. هذه التراكيب الايزوستيريك الحلقية كانت غير فعالة كمبيدات حشرية او اعطت قيم فاعلية قليلة عن مشتق الالفا-سيانو ١٧ (الشكل ٧-١٦). لذلك لم يتمكن البحاث من استنتاج ما اذا كانت الاسترات الجديدة تتطابق من منظور التعريف العريض للبيرثريودز. في الوقت الراهن لم يمكن تقرير ما اذا كانت الفاعلية المنخفضة للمركب ١٧ (الشكل ٧-١٥) كانت ترجع الي التاثير الحاجب masked effect للبيرثريود ذو الفاعلية العالية من المشابهات داي استيرو ايزومر او ما اذا كانت ترجع الي ضعف التوجية لنشاط البيرثريود علي تركيب غير فعال.

▪ العلاقة البيولوجية للاسترات:

فاعلية استرات السيكلوبيوتان المختارة ضد ذباب الاغنام الاسترالية والصرصور الالماني مدونة في الجدول (٧-١٩). لقد اختلفت الفاعلية ضد الحشرات بشكل كبير حتي مع التراكيب القريبة جدا من الاستارات. لقد اوضحت قيم الموت لاسترات الالفا-فلوروبنزيل (xxv وحتي xxv111 جدول ٧-١٩) بالنظر للاسترات الاخري انه في

هذه السلاسل فان واحد من المشابهات الفراغية الثنائية xxv111 كان هو المسئول عن كل الفاعلية للمركب الراسيم. في السلاسل الاخري احد من المشابهات الفراغية المزدوجة تزايدت وثلاثة اقتربت من فاعلية الدلتامثرين ضد ذباب الاغنام (xv11 ، v111 ، x11 ، xx1v جدول ٧-١٩) ولكن فاعليتها ضد الصراصير كانت منخفضة. مع الحشرات الاخري اختلفت كفاءة العديد من الاسترات من مدي بين الفعل الابادي علي الحشرات للبيرمثرين والفينفاليرات والدلتامثرين مع الاختيارية غير المتنبأ بها التي تحصل عليها مع بعض الاسترات ضد الانواع المختلفة من الحشرات (المرجع ١٢). الصفة البيولوجية الاخري التي تفرق بين المركبات محل التناول عن البيرثرويدات الاخري الفعالة مثل الدلتامثرين والسيبرمثرين في السمية الحادة المنخفضة علي الثدييات. استر السيكلوبيوتان ٧ (جدول ٧-١٩) الذي عومل عن طريق الحقن البريتوني في زيت الزيتون في الفئران البيضاء لم يظهر ايه اعراض تسمم خلال اسبوعين مع الجرعة العملية المحدودة ١٦٠٠ مللجم/كجم. المركب x1 (جدول ٧-١٩) اختبر عن طريق المعاملة عن طريق الفم في الجرذان لم يظهر أي سمية مع الجرعة في حدود ٥٠٠٠ مللجم/كجم.

- **الدراسات البيوكيميائية :**

التاثير المقوي للاسترات بواسطة مثبطات انزيم الاكسدة المختلطة (MFO) مثل السيسامكس اوضح دورا خاصا لهذه الانزيمات في احداث فعل هذه المركبات. لقد درس هذا التاثير في بحوث متكاملة. في التجربة الاولي تم تحفيز نظام MFO داخل الذكور البالغة L. cuprina مع كمية مناسبة (٠,٢%) من الصوديوم فينوباربيتون استخدمت عن طريق الفم مع محلول ١٠% سكروز لمدة ٤٨ ساعة قبل الاختبار. بعدئذ تم تقدير الجرعة النصفية القاتلة LD50 لكل مبيد علي الذباب المحفز فيه انزيم MFO وقورن بقيم الموت في حشرات المقارنة. في نفس الوقت تم تقدير قيم LD50 للحشرات التي عوملت مسبقا بمثبطات MFO السيسامكس بالكميات التي تقوية مناسبة للفعل الابادي ضد الحشرات. اعطت هذه التجارب دليل تقوية potentiation index للذباب المثبط MFO وكذلك دليل

الحماية protection index للذباب المحفز فيه MFO (جدول ٧-٢٠). لقد لوحظ الاختلاف الطفيف لقيم الموت في الذباب بعد ١٢ ساعة من الخروج بالمقارنة بالموت في الذباب بعمر ٢-٥ يوم. علي نفس النسق وجد ان المعاملة المسبقة بالسيسامك علي الحشرات اعطت اختلاف مرتان في قيم دليل التقوية بالمقارنة بالقيم في جدول (٧-١٩) المتحصل عليها من وضع المنشط مع كل جرعة.

جدول (٧-٢٠): تاثير تحفيز وتثبيط انزيمات الاكسدة MFO علي الفعل الابادي لحشرات ذكور ذباب الاغنام "لوسيليا كابرينا"

Compound (table 1.)	الجرعة النصفية القاتلة مللجم/كجم LD50(mg/kg)		Protection Index* دليل	Potentiation Index**	Ratio: Pot.I / Pr.I
	No pretrea -tment	Pretrea- tment			
	(Sodium phenobarbitone)				
Deltamethrin	0.25	0.84	3.4	91.1	26.8
CH380***	3.60	23.40	6.5	10.0	1.5
CH401	1.82	11.79	6.5	6.4	1.0
V	2.34	15.28	6.5	14.2	6.6
VIII	0.24	1.40	6.0	68.8	11.5
XI	0.83	4.50	5.4	39.5	7.3
XII	0.25	1.56	6.4	58.4	9.1
XIII	2.23	13.13	5.9	22.3	3.8

* Protection index=LD50 insect induced with PB/LD50 non induced insect.

** Protentiation index=LD50 non-synergised insect/LD50 synergised insect.

كذلك درس تثبيط انزيمات الاكسدة MFO بواسطة المشابهات الفراغية المزدوجة للعديد من المبيدات الحشرية الاريل-سيكلوبيوتان في الثدييات (كبد الفئران) وتحضير ميكروسوم ذباب الاغنام. للمقارنة تم تقييم تركيب راسيمي مع اثنان من المشابهات الاريل- سيكلوبروبان (جدول ٧-١٩) كما هو مدون في الجدول (٧-٢١). اكسدة فقد المثلة للاميدوبيرينات كانت تمثل تفاعل الوسيط المستخدم لتقدير نوع ومستوي التثبيط لنظام انزيمات MFO.

جدول (٧-٢١): تثبيط انزيمات الاكسدة MFO في تجهيزات الميكروسومات. ذباب الماشية* وميكروسوماتها ، ميكروسومات كبد الفئران*

Inhibitor No رقم المثبط	Concentrat-ion Mm	Km mM	Ki mM
CH380**	0.125 -	1.54 -	0.19 -
CH401**	0.05 -	1.86 -	0.07 -
CH402**	2.0 -	- -	No inh. -
XVI	0.05 (0.05)	3.92 (0.5)	0.017 (0.072)
XVII	0.01 (0.01)	2.92 (0.23)	0.0017 (0.011)
XVIII	0.01 (0.01)	6.25 (0.39)	No inh. (no inh.)
XIX	0.05 (0.01)	8.54 (0.40)	0.014 (0.15)
XX	0.01 (0.01)	4.59 (0.73)	0.003 (0.085)
Sesamex	- (0.25)	- (0.33)	- (1.036)
Deltamathin	- (0.01)	- (0.20)	- (0.106)

* The C. vicina. And rats were induced with phenobarbitone 4 days prior to tests, resulting in 3-4 fold increase in MFO activity.

** CH380=3' – PHENOXYBENZY1-1-(4-ethoxyphenyl)-2.2-dichlorocyclopropane carboxylate. CH401 is its R(_). insecticidally more active enantiomer. CH402 the S(-). insecticidally inactive enantiomer (1).

- **نشاط الاسترات ضد الحشرات المحفز فيها انزيم الاكسدة MFO:**

في كلا الثدييات والحشرات معروف ان الدواء الفينوباربيتون وملح الصوديوم الخاص به تحفز انزيم MFO. لقد ادي هذا التحفيز في الدراسات الجارية الي نقص قيم الموت في الذباب المحفز MFO له مع المعاملة بالمبيد الحشري بالمقارنة بالحشرات غير المحفز انزيمات الاكسدة فيها. لقد تفاوتت كمية هذا الخفض مع المشاركة ددت-بيرثريود اريل-سيكلوبروبان والبيرثريود المرجعي واسترات سلاسل الاريل سيكلوبيوتان (جدول ٧-٢٠) نسبة دليل التقوية الي دليل الحماية اختلف ايضا وكان اكبر مع معظم المشابهات الفراغية المزدوجة الاكثر فاعلية. الدلتامثرين وهو البيرثريود المستخدم كمركب مرجعي اعطي اعلي قيم من هذه النسبة بسبب الفقد القليل في الفاعلية ضد الذباب ذات الانزيم MFO المحفز وكان هناك قيمة كبيرة في الحشرات غير المحفز انزيماتها. مع المبيدات الحشرية الاقل فاعلية مثل الاريل سيكلوبروبان كانت قيم دلائل الحماية والتقوية متشابهة ولكن التقوية كانت اقل من تلك التي تحصل عليها مع الاسترات الاكثر فاعلية.

- **دراسات عن تثبيط انزيمات الاكسدة مختلطة الوظائف MFO:**

في دراسات تثبيط MFO (جدول ٧-٢١) اعطت المشابهات الفراغية المزدوجة لكل استرات السيكلوبروبان والسيكلوبيوتان التي تناولتها الدراسة تثبيط تنافسي (vs 1/s 1/v intercejet at 1/v max) للانزيمين في الثدييات والحشرات والتحضيرات المجهزة منها. السيساميكس فقط في تحضير كبد الفأر اعطي تثبيط غير تنافسي (1/v vs intercept at 1/vm) المقرر من بلوتات Lineweaver – Burk plots. النقص الملاحظ في ثابت التثبيط (ki) في تحضيرات ميكروسومات كبد الفأر قد ترجع الي النشاط التثبيطي العالي في انزيم الحشرة او الي الاختلافات في صفة كره الذوبان في الماء hydrophobic لمواقع الانزيم النشطة. النشاط التثبيطي للمبيدات الحشرية ثم تقييمة في التحضيرات المحتوية علي الانزيم MFO في منافسة مع وسيط الاكسدة

الاخر الاميدوبيرين. مثبطات الاستر التي درست كانت كارهة للماء ولكن الاميدوبيرين يذوب في الماء. هذا العيب في استخدام وسيط محب للماء تغير بالمدي الكبير من تركيزات الوسيط المتاح للتقدير الدقيق لنوع التثبيط من بلوتات لاين ويفر-بارك. النتائج في الجدول (٧-٢١) اوضحت ان الاسترات الاكثر فاعلية كمبيدات حشرية تثبط تنافسيا انزيمات MFO مع التركيزات الواطية. بالاضافة الي ذلك فان المشابهات الفراغية المزدوجة لنفس المركب كانت اكثر فاعلية كمبيدات حشرية فقد كان مثبط انزيمي افضل عن المشابهات الاقل فاعلية. الاستثناء الوحيد لهذه النتيجة كانت التثبيط المقارن العالي لنشاط المشابهات الفراغية المزدوجة S+-XX , S+ (جدول ٧-١٩) وهو امر لم يكن متوقعا ان يكون عديم النشاط بالرغم من ان المشابهات المقابلة V11 , XIV كانت تراكيب فعالة في ابادة الحشرات. بناء علي نتائج التجارب الخاصة بالتحفيز والتثبيط قام الفريق البحثي بدراسة الفرضية التي تقول بان صور الاسترات الاكثر فاعلية في المبيدات الحشرية المدروسة تتطلب تطابق خاص في غشاء العصب ، بالاضافة لي التثبيط غير التنافسي للانزيم MFO المتخصص الواقع في منطقة مواقع الجهاز العصبي المركزي في الحشرات.

REFERENCES

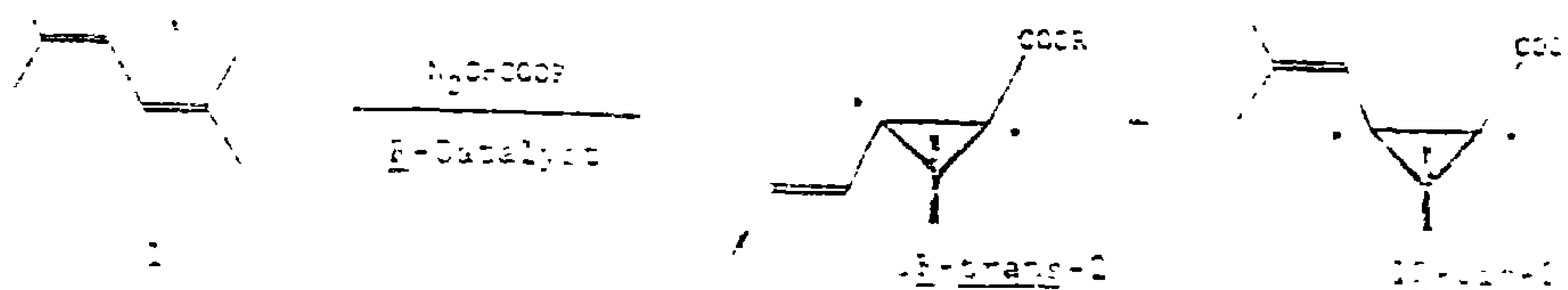
1. Holan, G,. O'Kccfo, D.F., Walacr. R. and Vigona, C.T. Nature , 272, 734-36 (1978).
2. Holan, C. Bull. Wid. Hith. Org. , 44. 355-62 (1971).
3. Wu, C.IL, Oxford, G.S., Narahashi, T. and Holan, G. J. Pharmacol. Exp. Ther., 212, 287-293 (1980).
4. Hoian. G. and 0'K;ee£G, D.F. USA PaCenL 4.235926 (1980).
5. Burc. P.E.. Elllocc, tl.. Farnhnm, A.W., Jones. N.F., Necdhnn, P.H,nnd Pulman. O.A. Po^ttc. Sci.. . 791-799 (1974).
6* O'Kcefc, D.F. cC a 1., Paper in preparaCton,
7. Cwe . J.D. J. Chem. Soc. Perktn I. 1865-1868 (1975).
8« iiatsuo, N., Yaao, T., Yoshl-oka, H., Kuwahara, S. and Uori, K.»A^rlc. Biol. Choa., 45, 1915-1916 (1081).
9. Eiliocc, M. and Jane.s, N.F. in Synnhetic Pyrethrold^, (ed. Elltott.M.) 29-36 (American ChenlcaL Society, Washtn^con, 1977).
10. Mlyakado, M- , Ohno, H. , Okuno, Y, . lllrano. M. » Fujimoco. K. and Yoshloka. H. Agr. Riol. CTnon., 39, 267-272 (1975). .
11. Jolmson, U.M.P. and Holon, C. Ansc. J. Oirn«, 34» 2355-2367, 2461-2463 (1981).
12. Dorn, S., Dr R. Maay; AG., Dtclsdorf. Syltxerlnnd» Personal Communteat: ion.
13. CapdevLlla, J. , tlorollc, A., Perry, A.S. anil Aosin, M. ntochpnLHtry. 12, I/*/.5-l4Sl (1973).
14. Parry, A". .S. , UalCt W.l;. nnd liuckriL'r, A.J, Pcnt.lc. Htocl^em. Phytitol., 11, 301-308 (1979).
15. Madhukar, B.V. and Macsunura. F, Pesttcidp IKochon. Physlol.. 11, 301-308 (1979).
16. Lineweaver, H. and nurk, U. J. Ancr. Chen. Soc., 56. 658-661 (1934).

سابعا: التخليق غير المتماثل لاحماض السيكلوبروبان كربوكسيليك : التناسق المطلق لمشتقات ٣،٢-سيس ثنائى الاحلال

Asymmetric synthesis of cyclopropanecarboxylic acids. Absolute configuration of 2.3-cis-disubstituted derivatives.

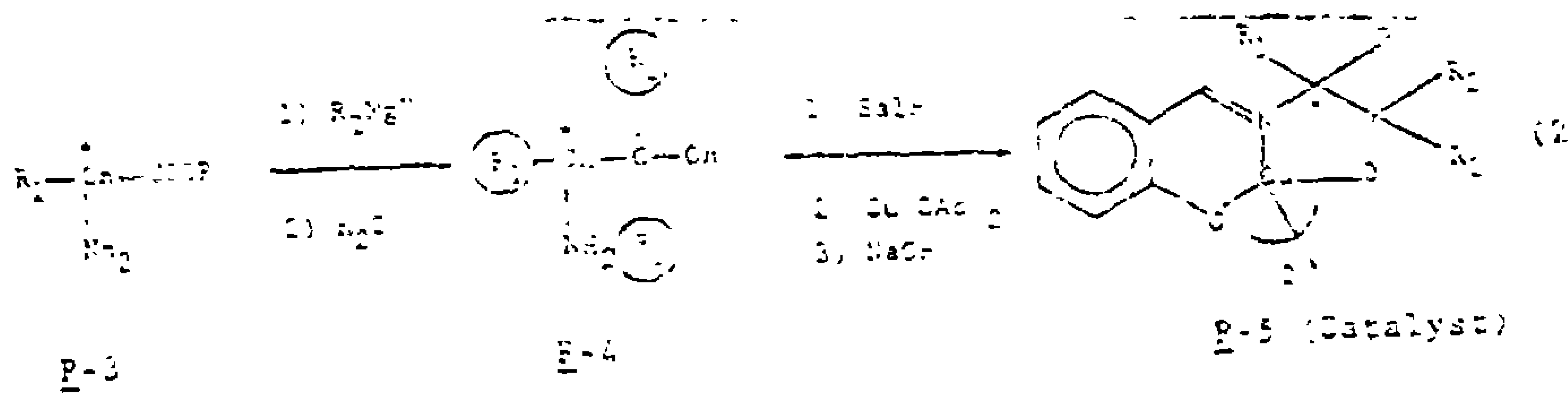
- **التخليق غير المتماثل لحامض الكريزانثيمم والكشف عن المادة المساعدة للنحاس المشابة chiral copper**

حامض الكرايزانثيمم (2: R=H) عبارة عن مكون حامض البيرثريود وهو مبيد حشري ذات سمية منخفضة علي الثدييات (المرجع-١). من بين المشابهات الضوئية الاربعة فان المشابة الاكثرفاعلية هو Is-cis , Is-trans وهي غالبا فعالة (مرجع-٢). حامض الكرايزانثيميك الطبيعي فيه التناسق IR-trans. في عام ١٩٦٦ تم الكشف عن تخليق مشتقات جديدة للسيكلوبروبان المشابة chiral بواسطة البروفيسور NOZAKI ومعاونوة (المرجع-٣). لقد تم تفاعل الاثيل داي ازو اسيتك مع الاستيرين في وجود العامل المساعد للنحاس للحصول علي سيس وترانس-٢-فينيل-سيكلوبروبان كربو - كسيلات في صورة فعالة ضوئيا. لقد استخدم هذا التفاعل لتخليق حامض الكرايزانثيميك : تفاعل الالكيل داي ازواسيتات مع ٥،٢-دايميثيل-٤،٢-هكسادايين في وجود العامل المساعد الشيرال (معادلة-١)



لقد اجري بحث مكثف عن العمل المساعد لتحقيق e.e عالي من المنتج (المرجع-٤). لقد تم تجهيز سلاسل من المواد المساعدة الفعالة كما في المعادلة(Eq 2) حيث تم تفاعل بين استر α-امينو فعال ضوئيا مع زيادة من جوهر كشاف Grignard

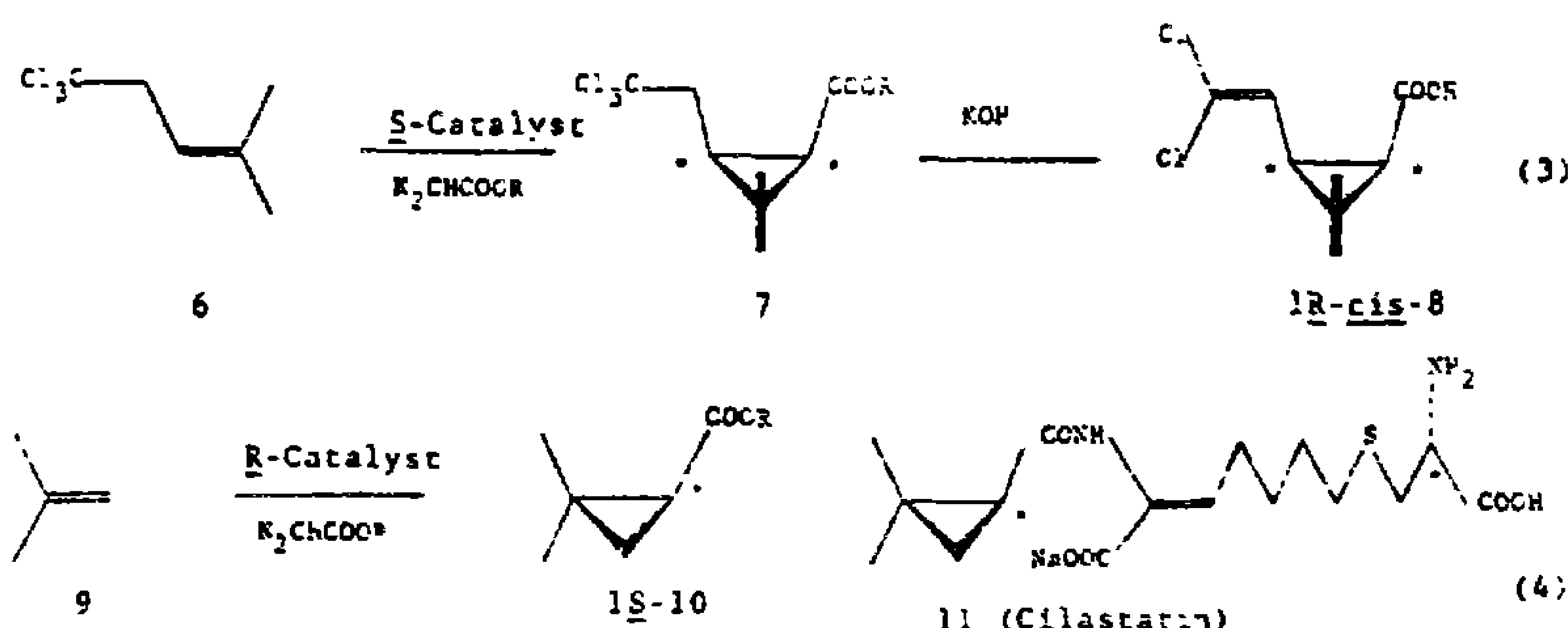
للحصول علي الكحول الاميني والذي تم معاملة قاعدة Schiff base مع ساليسيل الدهيد وخلات النحاس للحصول علي معقد النحاس (المرجع-٥). لم يتم الكشف عن أي مركبات راسمية في هذه التحولات. التركيب مزدوج النواة للمعقد 5 الذي ادخلت فيه قاعدة شيف كرابط ثلاثي الديثات تم عملة ومعرفته بواسطة جهاز قياس البلورة باشعة اكس x-ray crystallography



المعقد 5 فيه احلالان R1 , R1.R2 يتاتي من الحمض الاميني α بينما R2 اتت في الجوهر الكاشف جريجنارد. لقد تم تجهيز انواع من عوامل النحاس المساعدة (معادلة 2) وفحصت في تخليق الكريزانثيمات (المعادلة 1). صفة e.e للمنتج وجدت في زيادة مع ضخامة الاحلال R2. لقد امكن تحقيق e.e ٧٠% عندما كانت R1 ميثيل و R2 كانت 5-t- بيوتيل -٢- اوكسي لوكس-فينيل. الحامض الاميني R-Amino يعطي R-catalyst وهو بدوره يعضد ويناسب تكوين 1R-trans , 1R-cis كريزانثيميك اسيد. الايثيل داي ازو اسيتات التي انتجت مبكرا وكانت بكميات متساوية تقريبا لمشابهات السيس والترانس. تبادل مجموعة الايثيل للداي ازواسيتات الي مجاميع الالكيل الكبيرة احدثت تحسن ملحوظ في نسبة السيس/ترانس وكذلك في .e.e (مرجع-٤). الالكيل داي ازواسيتات المختار كان ١-مينثيل داي ازواسيتات عندما كانت نسبة سيس / ترانس ٩٣/٧ وكان المحصول e.e لمشابة الترانس ٩٤%.

- **التخليق غير المتماثل لحامض البيرمثرينيك واحماض ٢,٢-دايميثيل سيكلوبروبان كربوكسيليك اسيد Asymmetric synthesis of permethrinic acid and 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acids**

حامض البيرمثرينيك (8) هو مكون حامضي اخر permethrinic acid ينتج البيرثرويدات ذات الكفاءة العالية علاوة علي انه ثابت ضوئيا (المرجع-٧). المشابة الاكثر فاعلية وجد مع المشابة 1R-cis isomer. لقد تم وضع طريقة الاختيارية الفراغية لهذا المشابة (Eq. 3 المعادلة ٣). لقد حدث تفاعل للاثيل داي ازو اسيتات مع ٢-ميثيل-٥و٥و٥-تراي كلورو-٢-بنتين في وجود العمل المساعد لترتيب s للحصول علي المركب السيكلوبروبان (7) والذي يفقد كلور ويتحلل مائيا مع ايدروكسيد البوتاسيوم لاعطاء حامض البيرمثرينيك بالتناسق والترتيب المطلوب. النسبة بين trans/cis كانت ٨٥/١٥ وكانت الانتاجية .e.e لمشابة السيس ٩١% (مرجع٨).



المركب الثالث ذات الاهمية التطبيقية تاتي من مجال الصيدلانيات-الحامض (+). Is -٢و٢-دايميثيل-سيكلوبروبان كاربوكسيليك اسيد (R=H : ١٥) وهو الوسيط المفتاح في انتاج Cilastatin (11) وهو مثبط عكسي لانزيم الكلي الذي يعمل علي التحليل المائي لمشتق الثيناميسين و Imipenem. المضاد الحيوي الجديد المركب ايميبينيم-كيلاستاتين ثم تطويره بواسطة شركة ميرك شارب ودوم (مرجع-٩). تم تفاعل الايثل داي ازواسيتات مع الايزوبيوتيلين في وجود العامل المساعد -R للحصول

علي الاثيل استر ١٥ بانتاجية e.e. ٩٢%. هذه العملية تتم جيدا وبكفاءة علي مستوي التصنيع (مرجع-١٠). من الامثلة الاخري عن التحليل غير المتماثل في الصناعة تشمل تخليق L-DOPA بواسطة شركة مونسانتو (مرجع١١) وانتاج ١-مينثول بواسطة مصنع تاكازاوجو للعطور (مرجع١٢).

- **الترتيب المطلق للمركبات او احماض ٣,٢-سيس-ثنائي الاحلال سيكلوبروبان-١-كربوكسيليك Absolute configuration of 2,3-cis-Disubstituted cyclopropane-1-carboxylic acids.**

علي نفس الطريق تم تجهيز عدد من احماض السيكلوبروبان كربوكسيليك المعروف عنها الترتيب المطلق للذرات (مرجع١٣) لدراسة كيفية احداث التشابهية-الانتقالية من العامل المساعد الي المنتجات chirality-transfer. لقد وجد ان التشابهية للمنتج تقدر بالعوامل الالكترونية عنها بالعوامل الاستراتية للاوليفينات. القاعدة التركيبية موضحة في المعادلة ٥ (Eq-5) وسوف نشير الي التفصيلات علي النحو التالي:

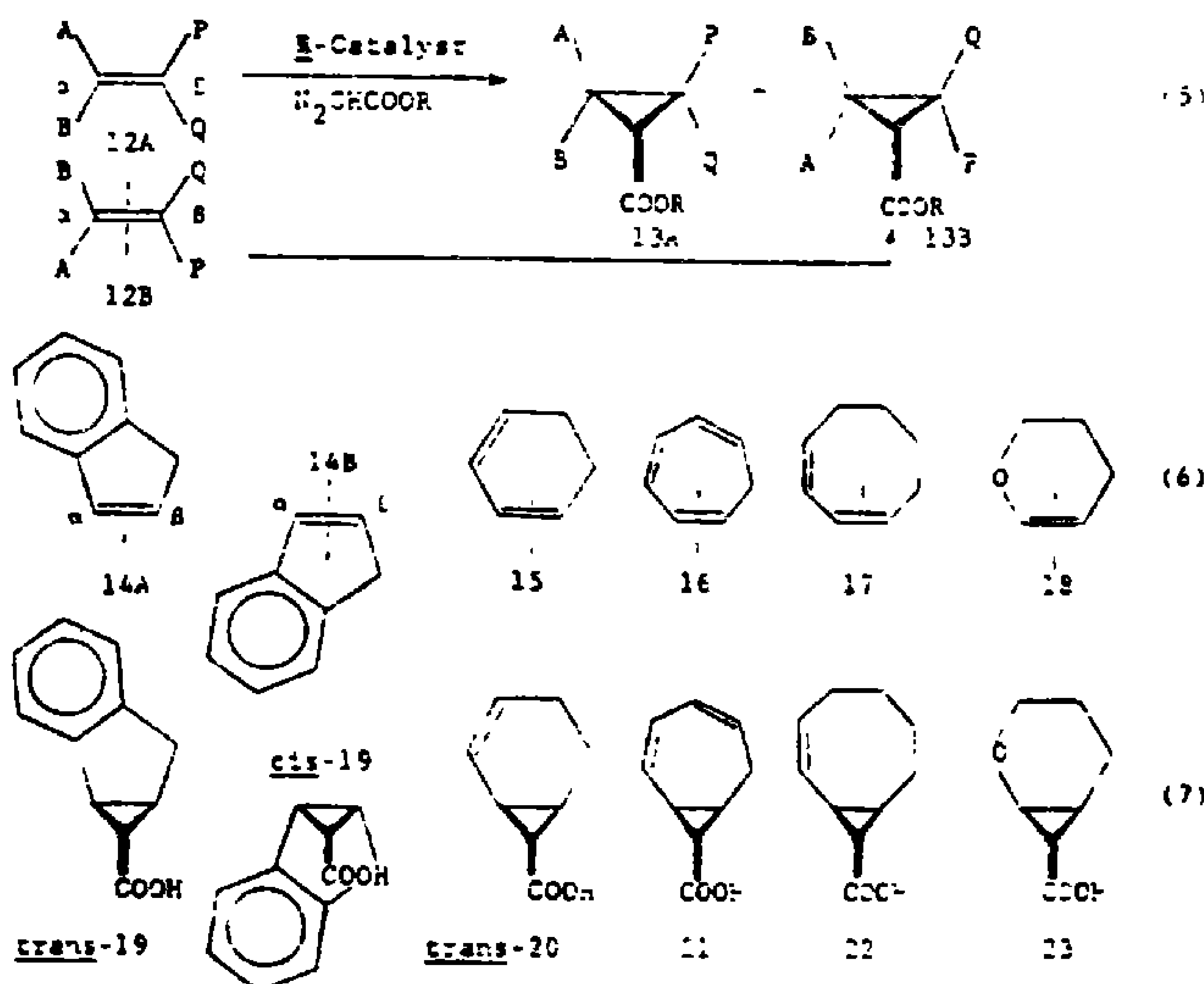
(١) الرابطة الزوجية اولية التشابة prochiral للاوليفين توضع علي مستوي بحيث ان ذرات كربون اثنتان من الوضع sp-squared ، الكربون ، α ، قادر علي انتاج اكثر ايونات الكربونيوم ثباتا بحيث تاتي علي الجانب الايسر اما الكربون الاخري B (بيتا) تاتي علي الجانب الايمن. هناك مكانين محتملين للوضع (12A , 12B).

(٢) في وجود العامل المساعد R-catalyst فان الكربين المشتق من الالكيل داي ازواسيتات يفضل مهاجمة الرابطة الزوجية من الجانب الامامي للمستوي مع مجموعة الكوكسي كربونيل السفلي. ترتيب 12A يعطي المنتج ترانس (13A) والمركب 12B يعطي المنتج سيس (13B).

(٣) حيث ان ترتيب 12A و 12B عبارة عن صورة في المرأة كل مع الاخر فان المركبات المفضلة 13A , 13B لهما نفس *الترتيب المطلق* عند ذرة الكربون للكربين (المرجع ١٤).

لقد استخدم هذا الطريق لتخليق احماض ٣,٢-سيس-ثنائي الاحلال سيكلوبروبان كاربوكسيليك اسيدز. الترتيب المطلق تم التنبؤ به علي النحو التالي:

- الاوليفينات الحلقية سيس (14-18) توضع علي المستوي كما في المعادلة 6 هذه المواضع تبني علي اساس حقيقة ان البنزيليك والاليليك وكاتيونات الكربون الاحلالية مع الاكسجين اكثر ثباتا عن ايونات الكاربونيوم الثانوية.
- في وجود المادة المساعدة R-cataltst فان الكوكسي كاربونيل كاربين سسوف يهاجم الرابطة الزوجية من الجهة الامامية لاعطاء منتجات ترانس (19-23) للترتيب s علي كربون الكربين.
- منتجات الترانس تكون مصحوبة بمشابهات سيس لنفس الترتيب عند كربون الكربين (مثل IS-cis-19 وهكذا).



جدول (٧-٢٢): التخليق غير المتماثل لحامض ٣,٢-سيس ثنائي الاحلال سيكلوبروبان كربوكسيليات

Olefin	Ester mixture cis/trans $(\alpha)_D$		Cis-ester $(\alpha)_D$	Cis-ester $(\alpha)_D$
Indene	37/63	(+) 48.8b	(-) 131c	(+) 178c
1 , 3-cyclohexadiene	22/78	(+) 16.9	(-) 27.9	(+) 112
1 , 3 , 5-cycloheptatriene	22/78	(+) 53.6	(-) 120	(+) 188
1 , 3-cyclooctadiene	30/70	(-) 16.5	(-) 22.4	(-) 4.7
Dihydropyran	6/94	(+) 1.0	(-) 26.3	(+) 5.0

[a]Specific rotations $(\alpha)_D$ were measured in neat for esters and in chloroform solutions for acids.

[b]The e.e. was determined by GC as 1-menthyl ester: 89% for the cis isomer and 61% for the trans isomer.

[c]Optically pure acid showed $(\alpha)_D$ (-) 293 for the cis isomer and $(\alpha)_D$ (+) 323 for the trans isomer (Cf. Ref. 16).

لقد اجريت التجارب علي النحو التالي: تم تفاعل الايثيل داي ازو اسيتات مع الاوليفين (14-18) في وجود المادة المساعدة R-catalyst لاعطاء مخلوط من سيس وترانس سيكلوبروبان كربوكسيلات. التحليل الجزئي للاستر مع ايدروكسيد البوتاسيوم ينتج حامض ترانس واستر سيس غير متفاعل (مرجع-١٥). الدوران الضوئي موجود في الجدول (٧-٢٢).

التنبؤات والبيانات الضوئية معا ادت الي وضع التراكيب التالية (مرجع١٧). من بين هذه التراكيب ترانس 19 ، ترانس 20 وترانس 22 والتي تاكدت بواسطة قياسات البلورة باشعة اكس (المرجع-١٨).

(+) 1 S-trans and	(-) 1 S-cis Tetrahydrocycloprop (a) indene-1-carboxylic acid (19)
(+) 7 S-trans and	(-) 7 S-cis Bicyclo (4.1.0) hept-2-ene-7-carboxylic acid (20)
(+) 8 S-trans and	(-) 8 S-cis Bicyclo (5.1.0) octa-2,4-diene-8-carboxylic acid (21)
(-) 9 S-trans and	(-) 9 S-cis Bicyclo (6.1.0) non-2-ene-9-carboxylic acid (22)
(+) 7 S-trans and	(-) 7 S-cis 2-Oxa-bicyclo (4.1.0) heptane-7-carbxylic acid (23)

REFERENCES AND NOTES

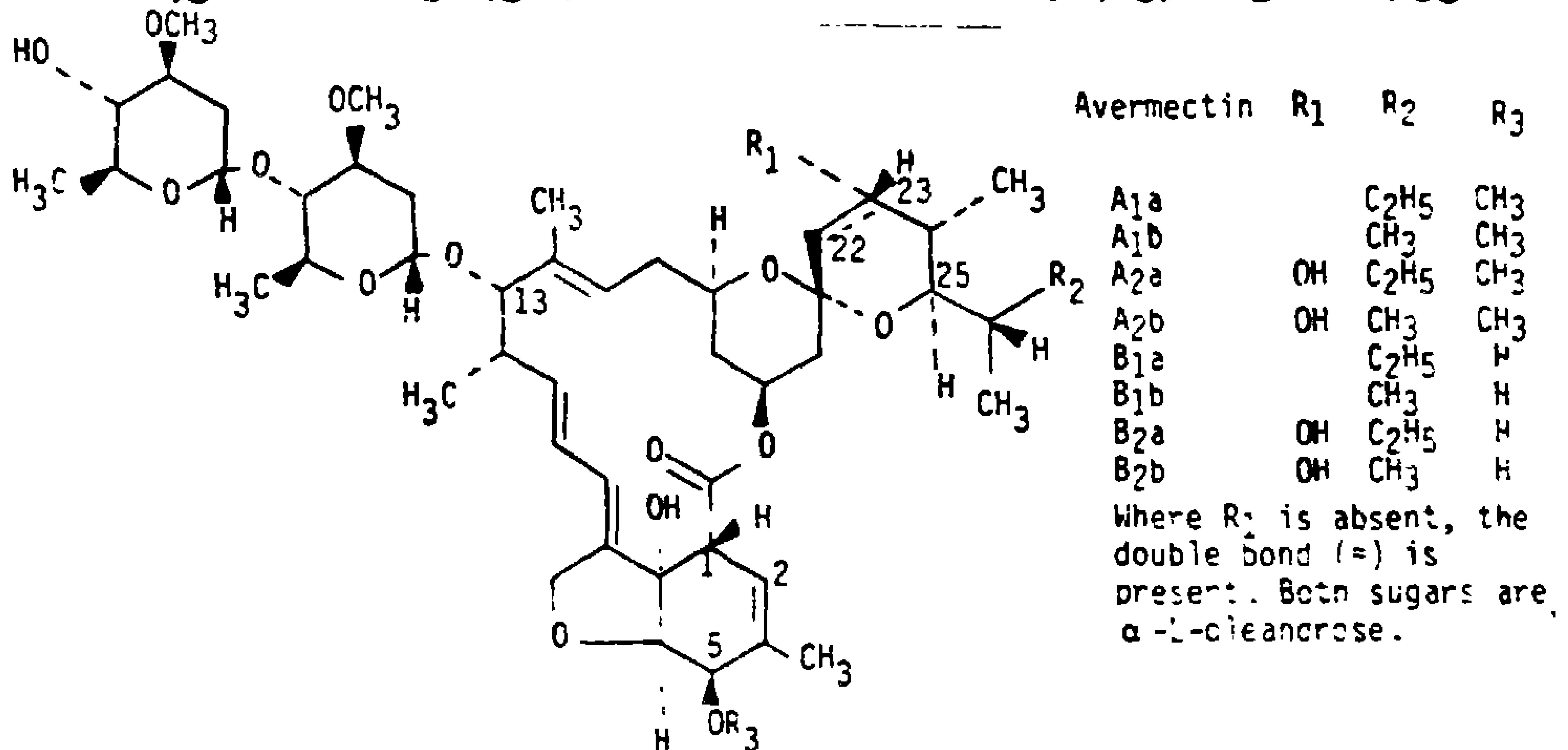
1. M. Matsui and I.Yamamoto, Naturally Occurring Insecticides (Edited by M. Jacobson and D.G. Crosby), pp 3-70, Marcel Dekker (1971).
2. For optical resolution and racemization of chyrysanthemic acid, see G. Suzukamo, M. Fukao and T. Nagase, Chem. Letters 1799-1802 (1984).
3. H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya and R. Noyori, Tetrahedron Letters 5239-5242 (1966); Eidem, Tetrahedron 24, 3655-3669 (1968).
4. T. Aratani, Y. Yoneyoshi and T. Nagease, Tetrahedron Letters 1707-1710 (1975); Eidem, Ibid. 2599-2602 (1977).
5. Unpublished results in our laboratory.
6. K. Yanagi and M.Minobe, to be submitted.
7. M. Elliott and N.F. Janes, chem.. Soc. Rev., 7, 473-505 (1978).
8. T. Aratani, Y. Yoneyoshi and T. Nagase, Tetrahedron Letters 23, 685-688 (1982).
9. Chem. Eng, News, December 16, p 18 (1985).
10. T. Aratni, Pure Appl. Chem. 57, 1839 - 1844 (1985).
11. W.S. Knowles, Acc. Chem. Res. 16, 106-112 (1983).
12. K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa. H. Kumobayashi, T. Taketomi,

H. Takaya, A. Miyashita, R. noyori and S. Otsuka, J. Am. Chem. Soc 106, 5208 - 5217 (1984).

13. W. Klyne and J. Buckingham, Atias of Stereochemistry, Chapman and Hall (1974).
14. In the presence of the S-catalyst, the placement of olefin is inverted: the a - carbon comes on the right side and the B-carbon on the left side. The same attack of carbene from the front side gives the trans and cis product of the enantiomeric configuration at the carbene carbon.
15. V. Dave and E.W. Warnhoff, Organic Reactions (Edited by W.G. Dauben), Vol. 18. pp 217-401, John - Wiley (1970).
16. Base catalyzed epimerization of (-) - cis - 19 at the C-1 position gave (-) - crans-19: S.S. Hixson and J. Borovsky, J. Am. Chem. Soc. 98, 2840-2847 (1976).
17. According to the Brewster's method, molecular rotation $[M]_D$ is calculated to be (+) 120 for 1S-trans-19 and 0 fpr OS-cis-19.
18. K Yanagi, M. Minobe and T. Aratani, Acta Cryst. C42. 745 - 747 (1986); K. Yanagi and T. Aratani, Ibid. to be submitted.

ثامنا: الافيرميكتينات: النواحي الكيميائية والانشطة الابادية علي الافات
Avermectins: their chemistry and pesticidal activites

من خلال البرنامج الروتيني تم عزل الاكتينومايسيت actinomycete في معهد Kitasato في عينة تربة جمعت في كاوانا-مدينة ايتو-اليابان. لقد ارسل الكائن الحي المعزول الي معامل بحوث شركة ميرك شارب ودوم للاختبار في برنامج التقييم المختلفة حيث تاكد التاثير الطارد لديدان anthelmintic activity لمزرعة الكائن ضد Nematospiroides dubius في الجرذان. اظهرت الاختبارات المعملية اللاحقة علي المستخلصات الخام للمزرعة مدي اكثر واوسع من النشاط والفاعلية. في الاختبارات علي مفصليات الارجل اظهرت المزرعة نشاط جيد في ابادة الحشرات مثل خنفساء ويرقات الطفيليات الخارجية لذبابة الاغنام. الجزء الفعال في مزرعة الذي تم عزلة وتنقية عن طريق الاستخلاص بالمذيبات والكروماتوجرافي السائل فائق المقدرة HPLC واتضح انها تتكون فعليا في عائلة قريبة التركيب من المركبات. مجموعة المركبات الطبيعية سميت افيرميكتينات avermictins ومزرعة التربة الجديدة التي تنتجها سميت ستربتومايسيس افيرميتليس s.avermitilis العمل اللاحق للكشف عن التركيب والذي استخدم فيه سيكتروسكوبي الكتلة ومطياف الكتلة carbon-13 NMR والبلورة باشعة اكس اظهر ان الافيرميكتينات من عائلة اللاكتونات الحلقية الكبيرة والذي يتكون اساسا من اربعة مكونات متماثلة كبري واربعة اخري صغري والتي وضعت بالاختصارات A1 , A2 , B1 , B2. علي خلاف المضادات الحيوية الماكروليدات فان الافيرميكتينات لا تملك نشاط مضاد للبكتريا او مضاد للفطريات.



Avermectin	R_1	R_2	R_3
$A_{1}a$		C_2H_5	CH_3
$A_{1}b$		CH_3	CH_3
$A_{2}a$	OH	C_2H_5	CH_3
$A_{2}b$	OH	CH_3	CH_3
$B_{1}a$		C_2H_5	H
$B_{1}b$		CH_3	H
$B_{2}a$	OH	C_2H_5	H
$B_{2}b$	OH	CH_3	H

Where R_1 is absent, the double bond (=) is present. Both sugars are α-L-oleandrose.

مكونات الافيرمكتينات التركيبية تشمل نظام حلقي للاكتون ١٦ فرد وحلزون يكون حلقتان من ٦ افراد وسيكلوهكسين ديول او ميتوكسي سيكلوهكسانول سيس مقفول الي الاثير الحلقي خماسي الافراد. بالاضافة الي ذلك فان هذه التراكيب تتميز باحلال ثنائي السكريات يتكون من وحدات متطابقة α-L-oleandrose monomers المرتبط مع الكربون -١٣ خلال رابطة الاكسجين. الحرف A يشير الي مكونات الافيرمكتين الذي تم فيه وجود مجموعة ميثوكسي علي الكربون-٥ اما الحرف B يشير الي مركبات الهيدروكسي علي الكربون-٥ كذلك الرقم 2 يذكر للتعبير عن المكونات مع احلال الهيدروكسي علي الكربون C-23. يستخدم الرقم 1 لتعريف المنتجات الطبيعية مع رابطة زوجية 22.23. كلا سلاسل المكونات تتميز بوجود احلال بيوتيل في موضع الكربون-٢٥. تكونت سلسلة صغري في عملية التخمر لمدي ٥ وحتي ٢٠% تحتوي علي احلال ايزوبروبيل في الوضع-٢٥. من الممكن فصل هذه المنتجات المتجانسة بواسطة HPLC العكسي المرحلة بينما في الناحية العملية فان هذا لا يجري ومن ثم يستخدم مخلوط من ناتجين من تفاعلات التخليق.

- **التحول الداخلي او البيني لمكونات الافيرمكتين Interconversion**

منذ ان تكونت عند الفريق البحثي قناعة مبكرة من خلال برنامج التقييم البيولوجي ان الاهتمام الاكبر يجب ان ينصب ويركز علي مكون الافيرمكتين B1 ومشتقاتة كبداية لكشف وتفسير التحول الكيميائي للمركبات الطبيعية الباقية الي افيرمكتين B1. التخليق الجزئي للمركب B1 من سلاسل A2/B2 يتطلب كسر الميثيل ايثير عند الوضع C-5 للافيرمكتين A2 والهدرجة الاختيارية والخاصة لمجموعة الايدروكسيل -٢٣ الي الرابطة الزوجية ٢٢ و ٢٣. لقد وجد ان معاملة الافيرمكتين A2 مع الميركريك اسيتات ادت الي تكوين اختياري لمشتق epimeric acetoxy enol ether عند الكربون C-3. تسخين هذا المركب الوسطي مع حامض الاكساليك يؤدي الي التحلل المائي للانيول ايثير ويزيل الاسيتات للحصول علي المركب ٥-كيتو.

تحول مشتق الكيتو هذا الي الافيرمكتين R2 يتطلب اضافة فراغية اختيارية للهيدريد للحصول علي مشابة البيتا هيدروكسي ذات التناسق الطبيعي. نماذج الكيتون مكنت من التنبؤ بان الوجة α الفا كان اقل اختباء بشكل كبير ولذلك فهو الطريق المفضل للمهاجمة بايون الهيدريد. لقد تاكد نلك بالاختزال مع بوروهيدريد الصوديوم والتي تعطي انتاجية محصولية ٧% للمركب ٥ هيدروكسي للتناسق افيرمكتين B2 وليس مشابهة C-5.

فقد الماء الاختياري لمجموعة ٢٣-هيدروكسي للافيرمكتين B2 الي الرابطة الزوجية ٢٢ ، ٢٣ يتطلب الان اكتمال التحول B2 الي B1. في الافيرمكتين B2 فان ذرة الايدروجين الفردية عند الوضع -٢٤ المجاور يكون ترانس الي مجموعة الهيدروكسي ٢٣ ومن ثم اعتقد ان الازالة الحرارية للسيس سوف تزودنا بالمركب فاقد الماء ٢٢ ، ٢٣ للافيرمكتين B1. قبل ازالة مجموعة ٢٣ هيدروكسي يكون من الضروري حماية احلالات الهيدروكسي الثانوية المتبقية علي الكربون ٥ ، ٤. هذا يكون مصحوبا اختياريا بالاسلة acylation للافيرمكتين B2 مع رباعي tert-بيوتيل داي ميثيل سيليل اكسي اسيتيل كلوريد في البيريدين/ايثير علي درجة الصفرالمئوي للحصول علي مشتق داي اسيل -٤,٥ بانتاجية ٥٠%. تحت هذه الظروف لا يتكون المشتق C-23. مجموعة الايدروكسيل -٢٣ الثانوية تتفاعل عندئذ مع اوكسي -٤-ميثيل فينيل كلوروثيوفورمات علي درجات الحرارة العالية للحصول علي المنتج الاسيلي المقابل. التحلل Pyrolysis للمشتق المحمي ٢٣-اوكسي ثيوكربونيل وجد انه يتطلب حرارة اعلي من ١٨٠°. تسخين المحلول في ٢,١-٤-ترايكلوروبنزين علي درجة ٢٠٠°م لمدة ساعة مما يعطي اجباريا بالمشتق المحمي مع الرابطة الزوجية ٢٢ و ٢٣ بانتاجية ٤٠%. معاملة هذا المشتق مع بارا-تولوين سلفونيك اسيد وحيد المائية يعطي في البداية مركب سيس-هيدروكسي اسيتيل وبعد ذلك يتفاعل مع صوديوم-ميثانول المخفف للحصول بما يؤدي الي التحلل المائي للاحلالات ٤ و ٥-اسيتيل حيث يعطي انتاجية ٦١% للافيرمكتين B1 يماثل تماما للمنتج الطبيعي. هذا التتابع يكمل التحول الشامل لمكونات A2 , B2 الي الافيرمكتين B1.

حيث ان بعض استرات الثيو مع تراي-ن-بيوتيلتين هيدريد تستخدم بوجة عام لتجهيز مركبات الديزوكسي desoxy من الكحولات يتم حدوث اختزال مشابة للوسيط الثيوكربونات المتاح. تسخين المشتق المحمي مع تراي-ن-بيوتيلتين هيدريد في التولوين لمدة ساعة في وجود كمية من العامل المساعد ازوبيس ايزوبيوتيرونتريل يجري بهدوء مع اختزال مجموعة الثيوكربونيل الي مركب الديوكسي -٢٣ بانتاجية اكبر من ٧٠%. ازالة المجاميع الحامية protecting groups علي الاوضاع ٤ و ٥ مع البارا-تولوين سلفونيك اسيد تم ميثوكسيد الصوديوم المخفف في الميثانول يعطي ٢٢ و ٢٣-ديهيدروافيرمكتين B1 وهو له اسم عام "افيرمكتين ivermectin".

دراسة كيفية احداث الفعل للافيرمكتينات وكذلك دراسات التمثيل والحركة الصيدلانية وتحليل المخلفات في النباتات والانسجة الحيوانية تتطلب تجهيز مشتقات افيرمكتين معلمة اشعاعيا radiolabeled. حيث ان ادخال المعلم كربون-١٣ في تركيب الافيرمكتين يجب ان يتم مصحوبا للتخليق الحيوي في عملية التخمر الجارية ثم اختيار تتابعات كيميائية بديلة لادخال وزرع المعلم التريتيوم والذي يمكن استخدامه في العديد من مشتقات الافيرمكتين. لقد اكتشف ان معاملة افيرمكتين B1 او B2 تحت ظروف اكسدة معتدلة مع المنجنيز داي اكسيد في الاثير يمكن تحقيق اكسدة مجموعة الالكيل عند الكربون-٥ بانتاجية جيدة (٤٠-٥٥%). لم يلاحظ حدوث أي اكسدة علي مجموعة الايدروكسيل غير الالكيلية علي الكربون-٤ للافيرمكتين B1 او ٤-٢٣ كربون للافيرمكتين B2 حيث مطلوب ظروف شديدة كي تؤثر علي الاكسدة. احلال صوديوم بوروترايتسير في التفاعل يعطي افيرمكتين B1 معلم بالترينتيوم في الوضع - ٥ حيث يمكن اجراء عمليات تنقية متتابعة تحقق انتاجية محصولية اكثر من ٩٩% بواسطة HPLC المجهز خصيصا لهذه العملية.

- **تخليق مشتقات الافيرمكتين Synthesis of Avermectin**

من بين محاولات الفريق البحثي في ظل برنامج الكيمياء التخليقية النشطة لتحوير النشاط الحيوي للافرمكتينات توجهت البحوث ناحية القاء الضوء عن تكوين الاسللة الاختيارية لهذه مركبات الهيدروكسي. الغالبية العظمي من مكونات الافيرمكتين يحتوي كل منها علي احلالات هيدروكسي عند الكربون ٤ ، ٧. الافيرمكتين B1 , B2 يحتوي بالاضافة مجاميع هيدروكسي علي الكربون -٥ بينما A2 , A2 تحمل مجاميع ايدروكسيل علي الوضع كربون-٢٣. لقد اوضحت الدراسة الحالية ان الاسللة acylation يمكن ان توجة اختياريا لتحقيق ميزة الاختلافات في تفاعلية احلالات الهيدروكسيل. في الافيرمكتين A2 فان المجموعة ايدروكسي-٢٣ تكون في موضع محوري وتحمي بواسطة رابطة حلقة الاثير عند الكربون -٢١. تحت ظروف الاسللة المعتدلة فان الاسيتيك انهيدريد في البيريدين علي درجة الصفر المئوي يمكن الحصول علي مشتق ٤-اوكسي اسيتايل اختياريا في محصول جيد (٦٢%). بينما زيادة حرارة التفاعل الي ١٠٠°م لمدة ساعتان تعطي المشتق ٤ و ٢٣-داي-اوكسي اسيتايل بكميات مثيرة. في الافيرمكتين مشتق 4'',23 A2 داي اسيتات عندما يتعرض للتحلل القلوي الحذر يمكن ان تتكسر مجموعة 4'-O-acetyl وتترك مجموعة الاسيتايل الاكثر احتماء. تحت هذه الظروف يمكن الحصول علي المركب ٢٣-اوكسي-اسيتايل افيرمكتين A2 بكمية محصولية جيدة. لذلك فان الاسئلة acetylation الاختيارية لاي من مجاميع الايدروكسيل C-23 او C-4'' يمكن ان تجري دون التاثير علي مجموعة الايدروكسيل المحمية علي الكربون-٧.

الميثوكسي سيكلوهكسانول وحلقات سيكلوهكسين ديول للافيرمكتين A2 , B2 وجدت غير ثابتة للاسللة علي درجات الحرارة المرتفعة. تسخين كلا المركبين في اسيتك انهدريد والبيريدين لمدة ٢٤ ساعة اعطت مركب شائع الذي امكن تعريفة كمشتق ثنائي الخلات يحتوي علي حلقة عطرية علي الكربون ٢ وخلال ٧. المحصول القليل في حالة A2 يمكن تفسيرها بالمعدل المنخفض المتوقع لازالة مجموعة ٥-

ميثوكسي بالنسبة لمجموعة ٥-اوكسي اسيتيل للمجموعة B2 التي حدث لها استلة. معدلات الاستخدام العادية المنخفضة لمبيدات الافيرمكتين تتطلب تفاعلات شديدة الحساسية والتخصصية لتقدير تواجدها ومخلفاتها في المحاصيل الزراعية والحيوانات. علي اساس تفاعل فقد الماء لانتاج المشتق العطري تم تطوير طريقة تحليل لتقدير الافيرمكتينات علي مستويات النانوجرام باستخدام HPLC مع كشاف الفلوريسنس. الاستلة المتخصصة للافيرمكتين B1 كانت صعبة للغاية بسبب التفاعلية المتشابهة لمجموعتي الايدروكسيل الثانوية علي الكربون C-4 , C-5. في هذه الحالة فان الاستلة مع الاسيتيك انهدريد في البيريدين علي درجة الصفر المئوية ادت الي الحصول علي خليط من الاسيتات التي تكونت بمحصولية عالية وهي 4-O-acetyl (٣٩%) و ,-4.5 di-o-acetyl avermectin B1 (٢١%). مشتق 5-o-acetyl يمكن ان يعزل لوحدة بمحصولية قليلة بواسطة كروماتوجرافي الورق. المعاملة المختصرة للداي اسيتات مع ايدروكسيد الصوديوم في الميثانول لتعطي احادي الاسيتات عند الموضع C-4 مجهولة جيدة باستخدام هذا النظام تم الحصول علي المركب 4-O-acetylavermectin B1. كجزء من برنامج التقييم الحيوي تطلع الفريق البحثي لتجهيز سلاسل من مشتقات -4 acylated للافيرمكتين B1 دون الحاجة لفصل النواتج المشابهات. لقد اقترحت النماذج ان مجموعة ٥-هيدروكسي افيرمكتين B1 كان من الناحية الاستراتية اقل حجبا من الهيدروكسي علي كربون-٤-السكر ولذلك توقع حدوث تفاعل لكثير من الاحلالات عند الموضع-٥ للحصول علي الوسيط المحمي بشكل مناسب. باستخدام tert-butyl dimethylsilyl chloride وجد ان السيللة silylation يجب ان توجة للوضع -٥ للحصول علي ٥-اوكسي (tert-بيوتيل داي ميثيل سيليل) افيرمكتين B1 بمحصول ٧٠%. لقد تكون اقل من ١٠% من المشتق الاحلالي. هذا الوسيط المحمي يتفاعل بسهولة مع حامض الاسيتيك انهدريد وكلوريدات الحمض تحت الظروف القاعدية والتي بعد فقد الحماية مع البارا-تولوين سلفونيك اسيد يقدم مشتقات المونواسيل المطلوبة في صورة نقية وفي محصول جيد.

▪ تحول الافيرمكتينات الي الميلبيمايسينات

conversion of avermectins to milbemycins

خلال المرحلة الاولي من تحديد التركيب اصبح هناك دليل مفادة ان الافيرمكتينات ترتبط بشكل قريب بمجموعة اللاكتونات كبيرة الحلقية ذات ١٦ فرد والمسمي ميلبيسين. هذه الملبيمسينات عبارة عن سلاسل من ممثلات المبيدات المشتق من سلالة اخري من الاستربومايسيس والتي ذكرت في الدراسات المرجعية لاول مرة عام ١٩٧٤ التحليل باستخدام اشعة x للافيرمكتينات اكدت ان التناسق والترتيب النسبي والمطلق لكل المراكز الفراغية الكيميائية كان متماثلا. من احد الاختلافات الظاهرة بين هذه المركبات والافيرمكتينات ما يتمثل في غياب الاحلال 13-hydroxy disaccharide والتشبع عند المواضع ٢٢ ، ٢٣ لكل مركبات milbemycin. هناك اختلاف كبير اخر يتمثل في وجود مجاميع الميثيل والايثيل مرتبطة بالكربون c-25 في الميلبيمايسين بينما الافرمكتينات فيها مجاميع sec-butyl وايزوبروبايل. حديثا تم تسجيل براءة اختراع مشتق الميلبيمايسين اطلق عليه milbemycin B41D يحمل احلال ايزوبروبيل في الوضع-٢٥ .الاختلافات الاخري اشتملت علي ٢٢-هيدروكسي-٢٣-حامض اليفاتي احلالي ووجود استر بيرول كربوكسيليك اسيد عند مجموعة C-4-methyl لبعض المكونات التي تنتج طبيعيا في عملية التخمر.

مع هذه الخلفية العلمية قام الفريق البحثي بالتخليق الجزئي للميلبيما يسينيات من الافيرمكاتينات B1. هذا التوجة يتكون من ازالة وحدة السكر الثنائي واحلال الاكسجين عند الكربون -١٣ وتشبيع الرابطة الزوجية عند الكربون ٢٢ ، ٢٣ للافيرمكتين B1.

اوضحت الدراسات المبكرة ان تحلل الميثان مع العامل المساعد حامض الكبريتيك كما وصف قبلا مع Oleandomycin يكسر الحامض الحركي ٢-ديوكسي سكر جليكوسيدات للافيرمكتينات A2 , B2 لاعطاء الاجليكونات المقابلة في محصولية جيدة علي طول مع الميثيل اوليدروسيد. أي اعادة تنسيق يحدث تحت ظروف التفاعل هذه يخضع ويستبعد علي اساس العلاقة القريبة لطيف 300-MHZ Proton NMR

للمواد البادئة والمنتجات. بالاضافة لذلك فان طيف ^{13}C NMR للجليكونات وتقدير تركيب اشعة X للافيرمكتين R2 جليكوجين يؤكد الوضع التركيبي. عطرية الميثوكسي سيكلوهكسينول الحركية بوضوح او تركيب جزء السيكلوهكسين ديول لم تلاحظ تحت ظروف التفاعل هذه. عندما اجري احلال ٢-بروبانول مع الميثانول كجوهر كشاف متوفر للتحلل الكحولي alcoholysis حدث انقسام خاص فقط للرابطة للاوليندروسيل-اوليندروز مما اعطي السكريات الاحادية للمركبات الافرمكتينات A2 , B2 بمحصولية جيدة. من الواضح ان الرابطة الجليكوسيدية لحلقة اللاكتون تتعرض لحجب استراتي ولذلك فهي لا تتفاعل تحت ظروف كسر او انقسام رابطة oleandrosyl-oleandrose. علي عكس النتائج التي تحصل عليها مع A2 , B2 فان تطبيقات التحلل المثيلي المساعد الي افيرمكتين B1 لا يعطي الاجليكون المطلوب في محصولية جيدة. بدلا من ذلك يتجة التفاعل بدرجة كبيرة ناحية اضافة الميثانول الي الرابطة الزوجية ٢٢ ، ٢٣ ومعطيا مخلوط الاجليكونات التي تكون من اجليكون B1 للافرمكتين والبادئات اوكسي ميثيل علي ذرة الكربون C-23. سوف اكتفي بجزء التخليق عند هذا الحد ولكني اود الاشارة الي ان مركبات الافيرمكتين غير ثابتة لظروف التفاعل القاعدية. اطالة المعاملة مع قاعدة قوية مثل صوديوم ميثوكسيد او الامونيا في الميثانول تؤدي في البداية لتكوين مشابهات epimerization عند الوضع الكربون-٢ وفي النهاية لاعادة ترتيب مشابة الرابطة الزوجية ٣,٢-كربون. مركبات الدلتا ٣,٢-المشابهات ضرورية لتفادي او لتقليل النشاط البيولوجي بسبب التغيرات في التناسق والترتيب الذي يحفز في التركيب الاصلي وما يستتبع ذلك من خفض في كفاءة ارتباط المستقبل.

■ الفعل الابادي للافرمكيتين B1:

في هذا المقام ساكتفي بذكر مثالان احداهما للمركب MK-956 لانه عالي الفاعلية ضد العديد من الاكاروسات حيث كانت الجرعة او التركيز القاتل LC50 في المدي من ٠,٠٢ وحتي ٠,٢٤ جزء في المليون (جدول ٧-٢٣).

جدول (٧-٢٣): فاعلية مركب MK-936 ضد الاكاروسات البالغة بالملامسة.

Mites Species	LC90 (ppm)
Phyllocoptruta oleivora (citrus rust mite)	0.02
Tetranychus urticae (two-spotted spider mite)	0.03
Tetranychus turkestani (strawherry mite)	0.08
Panonychus ulmi (European red mite)	0.04
Panonychus citri (citrus red mite)	0.24
Polyphagotarsonemus latus (broad mite)	0.03

الجدول (٧-٢٤) يوضح كفاءة المركب Mk936 علي الحشرات في المعمل.

جدول (٧-٢٤): فاعلية المركب Mk-936 ضد الحشرات عن طريق الرش النباتي.

Insect Species	LC90 (ppm)
Leptinotarsa decemlineata (Colorado ppatato beetle)	0.03
Manduca sexta (tomato hornworm)	0.02
Epilachna varivestis (Mexican bean beetle)	0.20
Acyrthosiphon pisum (pea aphid)	0.40
Trichoplusia ni (cabbage looper)	1.0
Heliothis zeo (corn earworm)	1.5
Spodoptera eridania (southern armyworm)	6.0

اظهرت دراسات الكشف عن كيفية احداث الفعل mode of action ان الافيرمكتين B1 عبارة عن مضاد لنظام Y-aminobutyric acid (GABA) الذي يزيل او يقلل او يوقف جهد التثبيط للعقد العصبية الخلفية التي تعال بالجابا وكذلك جهد الهياج للعقد العصبية الخلفية عند الوصلات العصبية العضلية للاستكوزا. من المستحب القول بان الافيرمكتين يعمل عن طريق تثبيط نقل الاشارات العصبية عند نقط اتصال العضلات

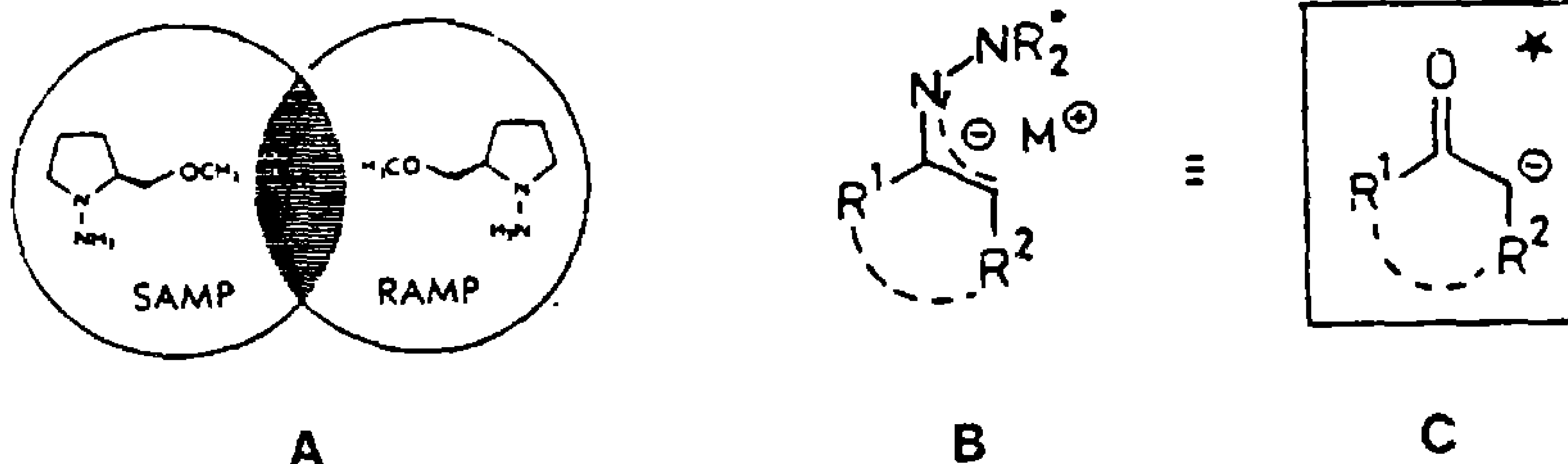
والاعصاب في مفصليات الارجل. لا يؤثر الافرمكتين علي النظام العصبي الكوليتي. خلاصة القول ان منتجات الافرمكتينات الطبيعية عبارة عن مبيدات ذات كيميائية جديدة وفعل جديد يجعلها ذات كفاءة عالية في مكافحة مدي واسع من الافات اللافقارية.

REFERENCES

1. R, W. Rurg, R- M. Miller, E. E. Haher, J, Rirnbaum, S. A, Currle, P- H.irtman, Y.-L, Kong, R, L. Mon.iqnan, G. Ulsorr,]. Putter, J. n. Tunac, H. wallick, E. 0, Stdpley, P. Oiwa. and S. omura, Antunlrrob flqpnts Chempther, 15, 3Gi (1979).
2. T- y. Mellin, L. Chaiet, n. J, Cole, L. J. Cole, J, E, Flor, R- T. Goegelrtan, V. P. gullo, H. Joshua, A. J.)tecnpf, H. R, KrellMit;, R- L. Mondghan. R- E, Orniond, . E. ynson, R, Alher-s-Schonherg, and l. Putter, Ant iit-torpid Clients rh^mnthpr- 15, 368 (1979).
3. J. R. Egerton, n- A. Ostlind, L. S. Rlalr, C. H- Eary, n. Suheryda, S. Cifeffi, R. F. ftiek, and W, C, CamphelT, ntln>lcrob. Aqefit rhpmdth&r- T_S, 372 (1979).
a. R. U, Benz and J. V. Ernst, Ar-i. J- Vet. Kc. 1198 (1979)-
5. 0. A. Ostlind. S. Clfelli, and R, Lang. Vet. ftec- in5, 1 (1979),
6. P. 5, James, J. Plcton» and ft. F. Rli, t. Rec. ins, 59 (t9fin).
7. T- Putter, J. (i- MacConneCl, r-- A. Prelser» A- A. HatdrT. S- S. Ristlch, and R. A, nyhas, bpgngntla 37. 9G3 (igfl?)
8. G» Alber-Schontier[r, R. H, An son, J. C, C^rihla, A. W, Douglas, P. Eskold, M, H. Ff5r» A. Lust, H, Mru^ik, J, L- Smith, and P. L, Tolnian, J,,Ain. Chem. Soc. 1C13, 216(fgai).
9. J, P, Springer, B, H, Ar-lson, J, M, Hlrschfleld, and K- Hoogstcen, Am. rhem. sqc-ins, w\ (iai).
10. H, Mrom, P. Eskola, and M. H, Fishery Tetrahgdron Lett. 23, 2377 (19P2).
11. J. C. Chahata. A. fiosegay, and M. A, R. Malsh, J, Ag, Food Chem. 9, 331 (1981).
12. V. P. Gulto, A, J. Kempf, J. G. HacConnell, H. Mrozik. R- H. Arson, and I, Putter.Pesticide,5cl - In press-
13- H. Mro£ik, P. lkola, M, H. Fisher, iL R, FgerCon, S, CKeHIt and D, A- Ostlind, Hed. Ch^in. 25. 658 [1982)
14. J, y, Tolan, P. Eshatfl, D- W. F-tnk. H» Mro^ik, and L. A. Zimnermari, J. Chr^matocfr, 3fi7 (1980).
15. H- Mrozik, P. E^kflla, B- K. Anson. G. \l hers"Scunber» and M. [. Fisher, J. Org Chem 47, 489 (IQfi?).
16. J. C. Fhahala, H- Mrntfe, P- L. Tnln,?n, F, Eskola, A. Lusl , L. H. Peters(in» N. F- QOds, H, H, Fishier, W- C- Campbell, J. ^. Eqei-ton. anci D. A. nstlind, iJ. Med, Che, gJ, 1134(isan).
17- J- C- Chabffia, M, H. Fisher, and H. Mriik, ".S, Patent 4. T71, 314 (1979),

تاسعا : تخليق المشابهات الاختيارية للمنظمات الحيوية

Enantioselective synthesis of bioregulators

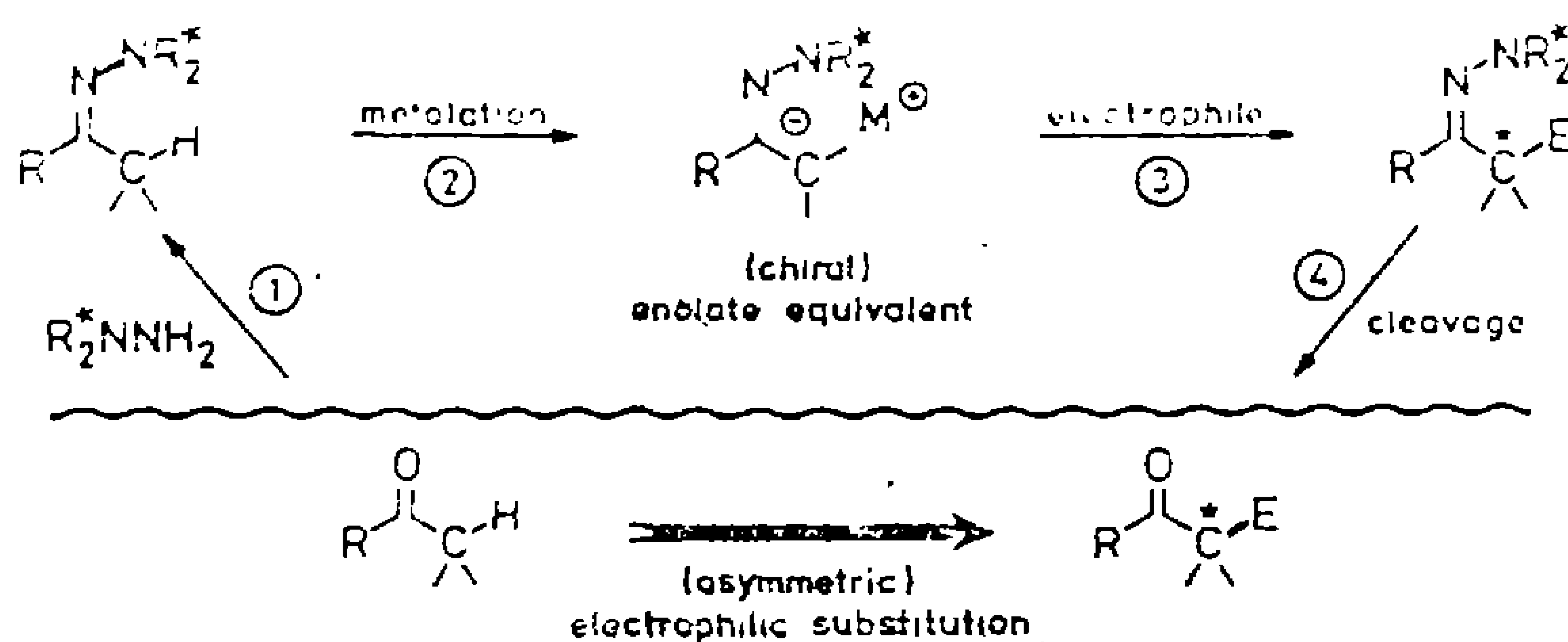


منذ ان اكتشف في بداية السبعينيات ان الفاعلية البيولوجية للمشابهات بين مركبات المجموعة الواحدة inter وفيما بين المجموعات المتخصصة intra عادة مختلفة حيث تعمل كاشارات كيميائية chemical signals وجدت عمليات تخليق المشابهات الاختيارية للمنظمات الحيوية bioregulators الطريق لدراسات مكثفة. من بين الطرق المختلفة تجهيز المشابهات الضوئية في صورة مركبات نقية وقد كان التخليق غير المتماثل الاساسي من النواحي الاقتصادية والاحتمالية (المرجع١). كما هو واضح في (٧-١٦) كان الفريق البحثي قادرا علي تطوير طريقة عامة عالية الكفاءة لتكوين رابطة كربون-كربون ذات ترتيب ضوئي او هندسي فراغي في الوضع الفا علي مجموعة الكربونيل للالدهيدات والكينونات خلال المشتق الهيدرازوني الكيرالي (ذو النشاط الضوئي) الداخل في تركيبة عنصر معدني. في هذا المقام سوف نتناول بعض تطبيقات الهيدرازون SAMP/RAMP في تخليق المشابهات الفراغية المتخصصة للمكونات الحشرية مثل مختلف الفورمونات والمواد الدفاعية والمواد الوسيطة الفاتحة لتخليق المنظمات الحيوية. كخطوات فاتحة تستخدم الالكلة في الوضع α للكيتونات غير الحلقية (حب الالكترونات = هاليدات الالكيل) واضافات مايكل (حب الكهربية = α و B- استرات غير مشبعة) مع تحفيز غير متماثل تماما.

كلا المشابهان الضوئيات للهيدرازين النقي الضوئي يستخدم كعامل مساعد كيرالي في الطريقة التي نحن بصددها حيث تم تجهيزها (S) , ® -١-امينو-٢-ميثوكسي ميثيل-بيروليدين (RAMP , SAMP) بانتاجية ٩٩,٩% (المرجع٣) من

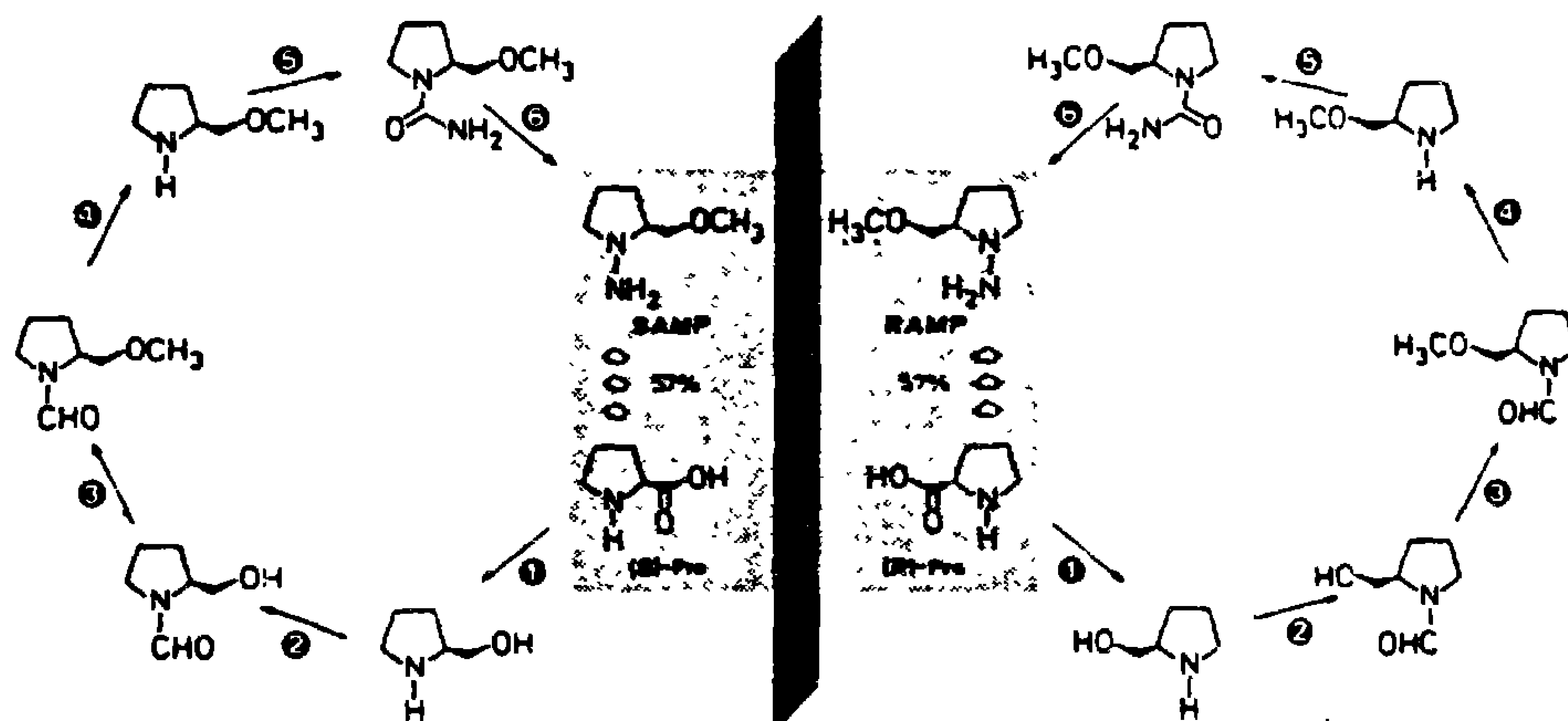
الاحماض الامينية (S)-برولين (٤ خطوات بانتاجية ٥٠%) وحامض (R)-جلوتاميك (٦ خطوات بانتاجية ٣٥%). بسبب انه مع هذه التحضيرات تشترك النيتروسامينات الخطيرة كمواد وسيطة تم تطوير طريقة خالية من النيتروسامين لتحضير RAMP , SAMP. كما هو الحال مع الشكل (٧-١٧) فان الطريقة الجديدة تتضمن عمليات ن-امينات خلال انهيار هوفمان كخطوة فاتحة اساسية. لذلك فان (S) او (R)-٢-ميثوكسي ميثيل - بيروليدين تتحول الي مشتق يوريا متبلور (الخطوة-٥) متبوعا بالمعاملة محلول مركز من الهيبوكلوريت (الخطوة-٦). في هذا الطريق فان المواد المساعدة يتحصل عليها بانتاجية عالية تتعدي (٥٧%) عن طريق "كيمياء الماء Water chemistry" البسيطة وكذلك بسهولة من المواد البادئة المتوفرة RAMP , SAMP متوفرة ايضا علي المستوي التجاري من كل (S)-(+)-٤-ميثيل-٣-هبتانون (S)-٤ وهو فورمون التحذير الاساسي للنمل قاطع الاوراق Atta texana وهي ٤٠٠ مرة اكثر فاعلية عن مشابهة الضوئي. كما هو واضح في الشكل (٧-١٩) يسهل تحفيزة في تخليق من ثلاثة خطوات تبدأ من الداي ايثيل كيتون 1 ون-بروبيلايوديد. طبقا للتحليل الضوئي المستقطب polarimetry فان الكلة الكيتون التقليدية تحدث مع التحفيز الكامل غير المتماثل الممكن تطبيقيا (انتاجية ٩٦,٥%).

major chemical suppliers.



Eletrophilic substitutions α to the carbonyl group of aldehydes and ketones via metalated chiral hydrazones.

شكل (٧-١٧): الاحلالات المحبة للالكترونات α لمجموعة الكربونيل للالدهيدات والكيتونات من خلال الهيدرازونات الكيرالية بالمعادن.

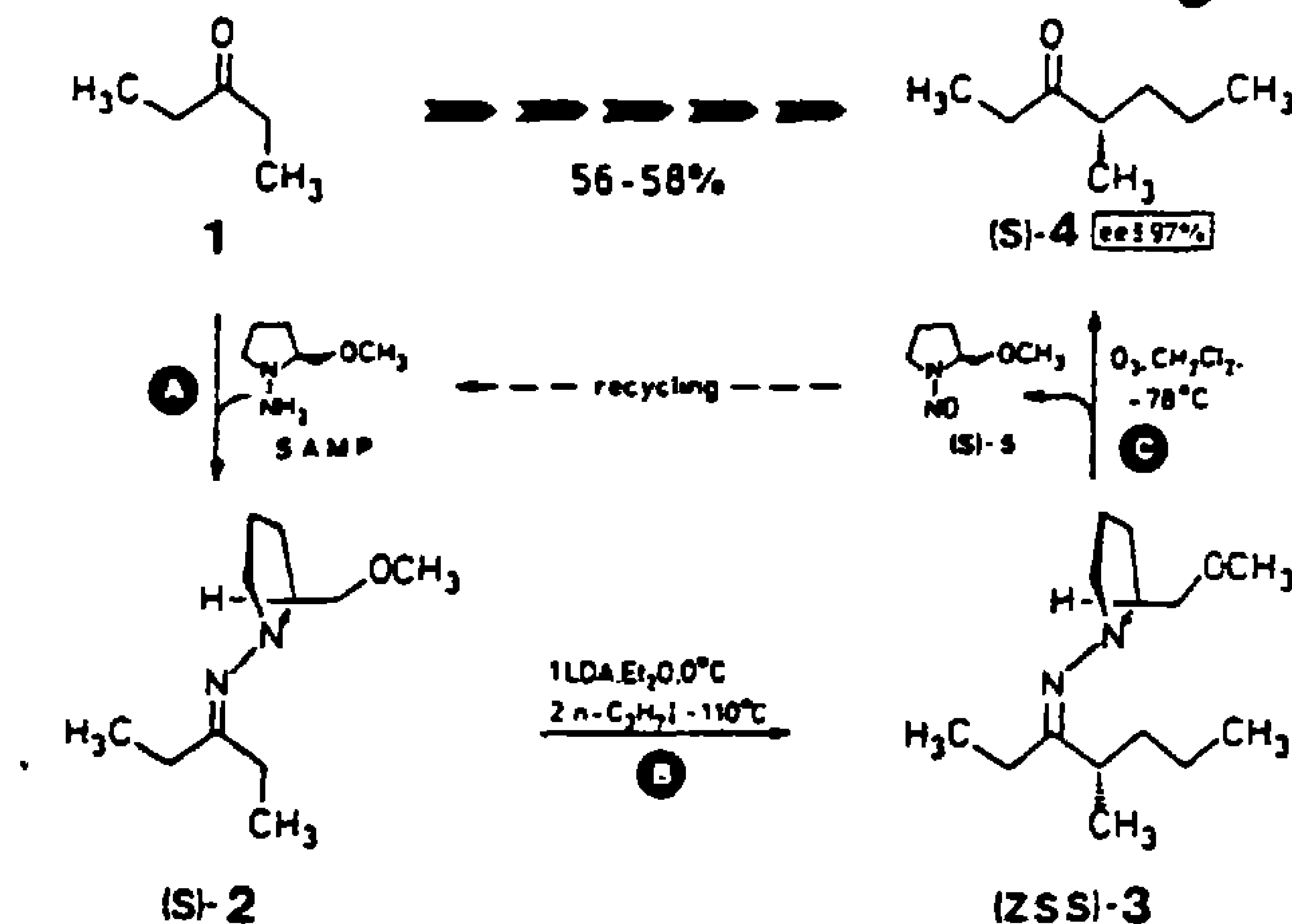


❶ LAH, THF, Δ ❷ HCO_2Me, 0°C ❸ NaH MeI, THF ❹ 20% KOH 20°C ❺ KOCN H_2O ❻ KOCl H_2O KOH

"Nitrosamine-free" preparations of SAMP and RAMP via Hofmann degradation.

شكل (٧-١٨): تحضيرات RAMP , SAMP الخالية من النيتروسامين خلال انهيار هوفمان.

لقد تم تعريف 4-(s) كفورمون تحذير في ثلاثة اجناس اخري من النمل تحت عائلة Myrmicinae كمكون من الافراز الدفاعي للنوع دادي طويل الرجل (اوبيليونات) كما ينتج بواسطة خنفساء القلف s.multistriatus , scolytus scolytus (مرجع-٧). من الامثلة البارزة الاخري للالكلة في الكيتون غير الحلقي المشابة ضوئيا واختياريا في تخليق المادة الدفاعية للدادي طويل الارجل و L.calcar والتي تنتمي لقسم العنكبوتيات. عندما تربط فان الحيوانات تبلل نفسها مع الافراز وتطلق رائحة قوية. حيث ان قليل من الميكرولترات لهذا الافراز متاحة من الطبيعة والتناسق المطلق لهذا الانيون 6 غير معروف فان التخليق غير المتماثل للمشابهين تم اجراؤه.



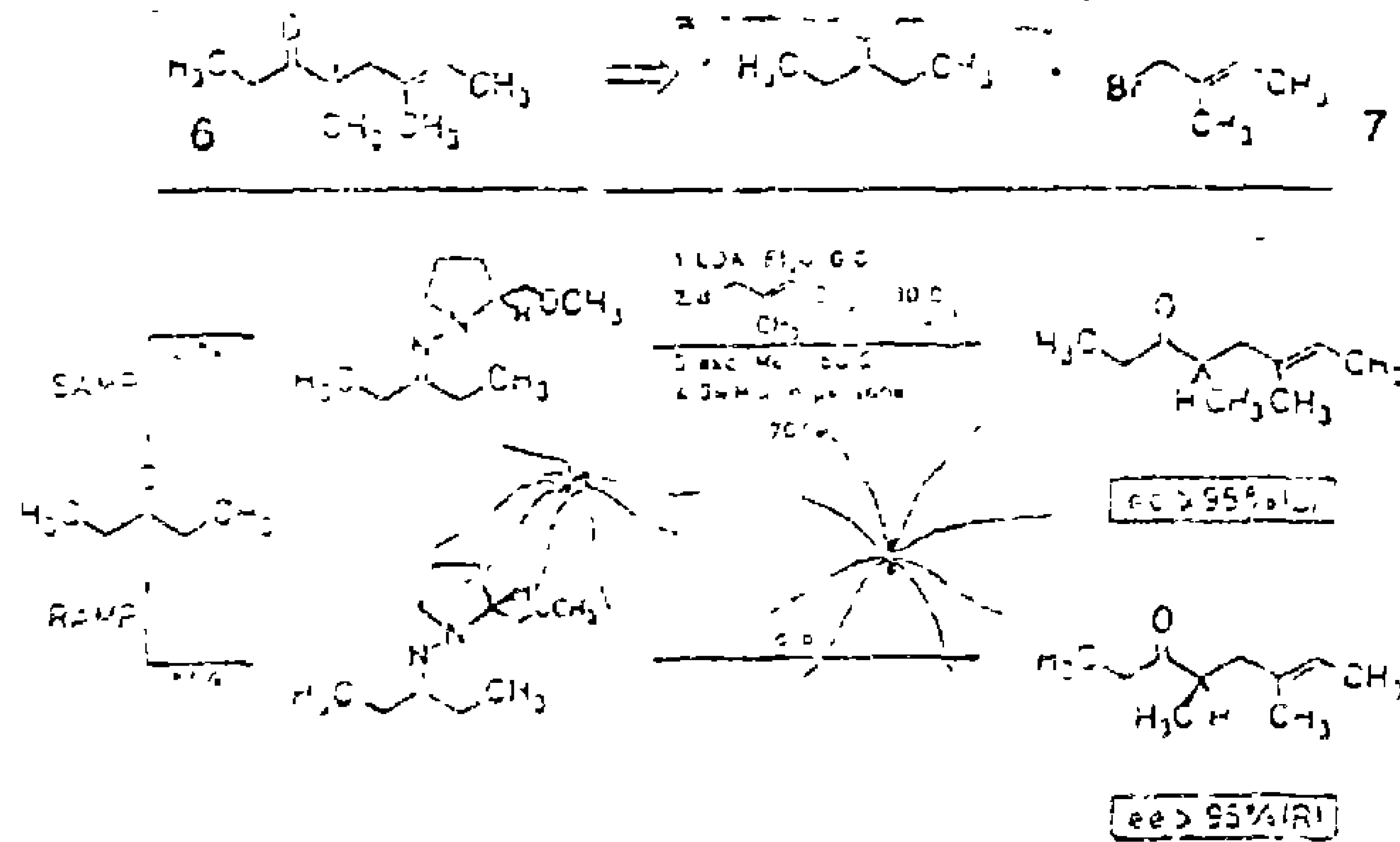
Enantioselective synthesis of the alarm pheromone of the leaf cutting ant *Atta texana* .

شكل (٧-١٩): تحليل المشابهات الضوئية الاختيارية لفورمون التحذير للنمل القاطع للاوراق.

كما هو واضح في لشكل (٧-١٩) فان تحليل التخليق من النوع retrosynthetic analysis يؤدي الي الداي ايثيل كيتون والبروميد 7. استخدام طرق SAMP/RAMP –(S) او (R) للمشابة 6 يمكن تجهيزة في محصول كيميائي بانتاجية ٧٠% في نقاوة مشابهات ضوئية عالية (انتاجية ٩٥% واكثر) علي التوالي. هذا يعني ان الاختيار الفراغي الكامل في خطوات فقد البروتونات والالكلة ثم تحقيقة بدون حدوث الصور الراسيمية خلال كسر وانقسام الهيدرازون (مرجع-٨). في هذا الطريق فان كميات 9- لكلا المشابهين الضوئيين وكذلك المشابة الراسمي 6 (من خلال الميثيل هيدرازون المقابل) تم تجهيزها. العمل المشترك الذي اجري بالتعاون مع البروفيسور Meinwald (جامعة كورنيل) لم يسفر التقييم الحيوي عن اختلاف كبير بين كلا المشابهين الضوئيين.

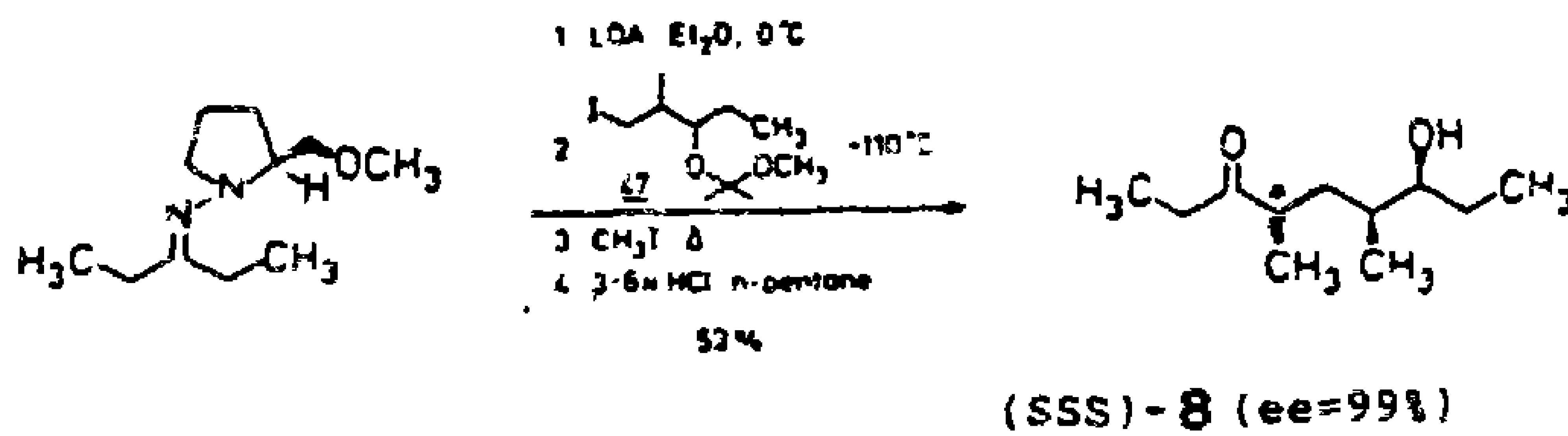
في هذا المقام تجدر الاشارة الي تخليق السيريكورنين Serricornin بطريقة Mori ومعاونوه (المرجع-٩). في الخطوة الفاتحة لهذا التخليق لفورمون خنفساء السجائر SSS)-8) ومرة اخري امكن تحقيق تحفيز كامل غير متماثل من خلال طريقة

الهيدرازون. كلا التناسق المطلق عند المركز الفراغي الجديد تم الحصول عليه بواسطة التطور البسيط من SAMP الي RAMP (شكل٧).



Asymmetric synthesis of both enantiomers of the defense substance of "daddy longlegs" Leiobunum vittatum and L. calcar (opilionids).

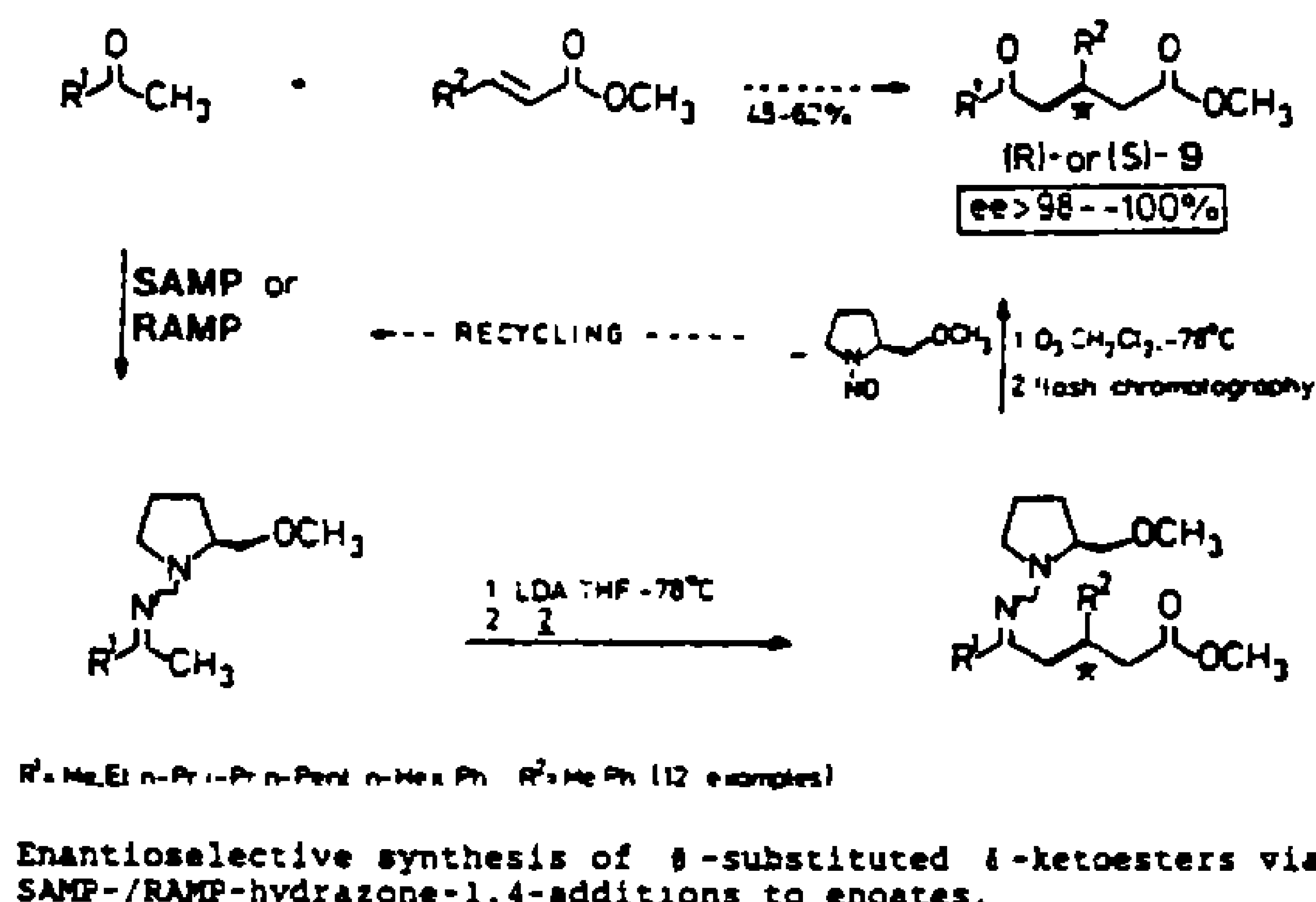
شكل (٧-٢٠): التخليق غير المتماثل للمشابهات الضوئية للمادة الدفاعية للدادي طويل الارجل L.calcar , L.vittatum (Opilionids)



Serricornin synthesis (cigarette beetle pheromone) of Mori et al. (ref.9) using the SAMP-/RAMP-hydrazone method.

شكل (٧-٢١): تخليق سيريكورنين (فورمون خنفساء السجائر) بواسطة Mori ومعاونوه (المرجع-٩) باستخدام طريقة الهيدرازون SAMP/RAMP.

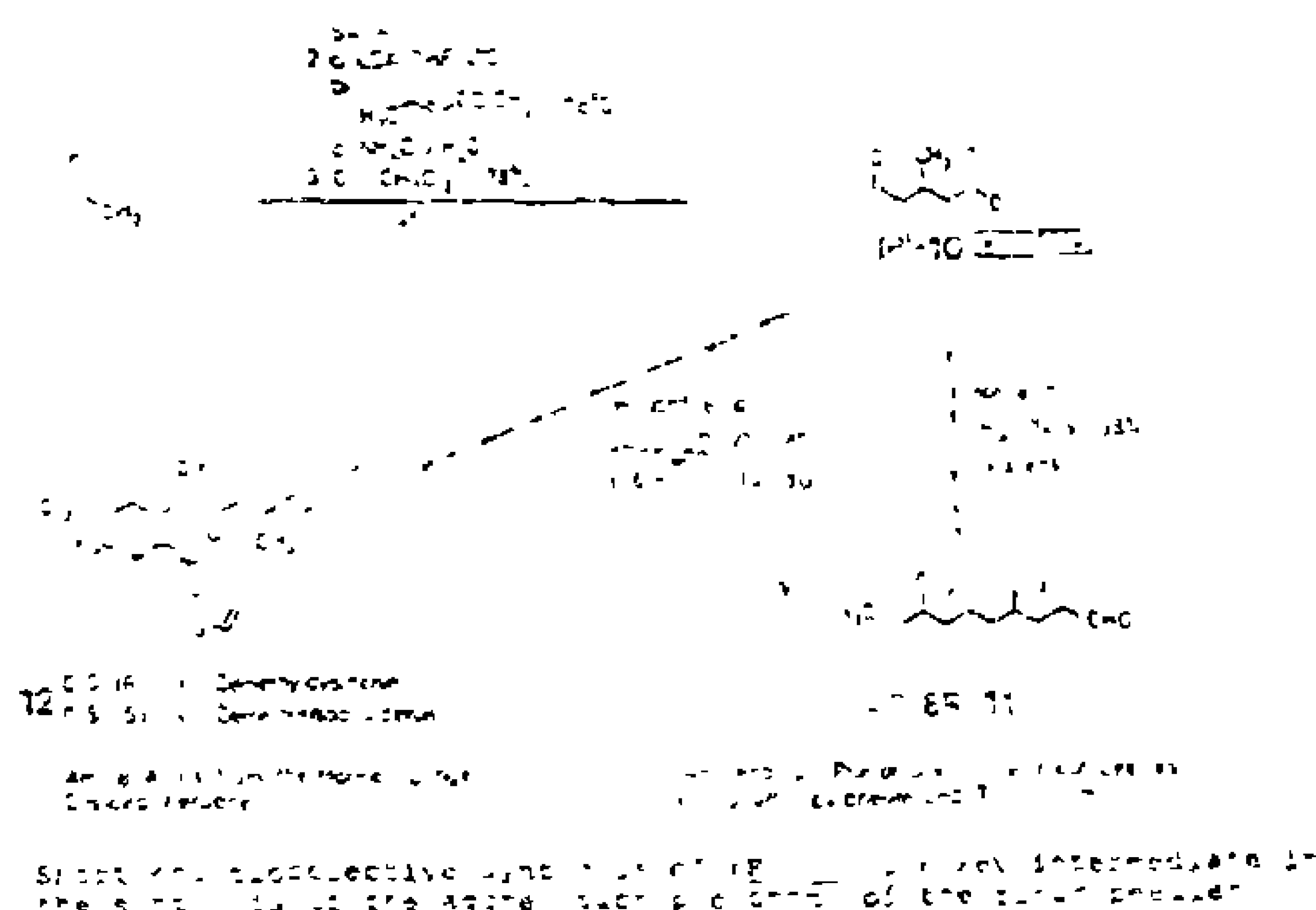
حديثا قام الطريق البحثي باكتشاف ان هيدرازونات SAMP/RAMP الليثيومية للميثيل كيتونات تدخل في ارتباط conjugate اضافة الي استرات α, B غير المشبعة في انتاجية محصولية جيدة مع تحفيز غير متماثل كامل (المرجع-١٠). في هذا الطريق امكن الحصول علي عدد من احلالات B لاسترات الكيتو-الفا (R) او (S) - وفي الصورة النقية للمشابة الضوئي (شكل ٧-٢٢). في الجزء الباقي من هذا الاستعراض سوف نتناول وصف نجاح التطبيق مع هذه الاضافات الجديدة غير المتماثلة لمايكلMichael-dditions في تخليق عدد كبير من المكونات الحشرية. (المرجع-١١).



شكل (٧-٢٢): تخليق المشابة الضوئي الاختياري لاسترات الكيتو في الاحلال B خلال اضافات ١ . ٤ . هيدرازون SAMP / RAMP للانيوات.

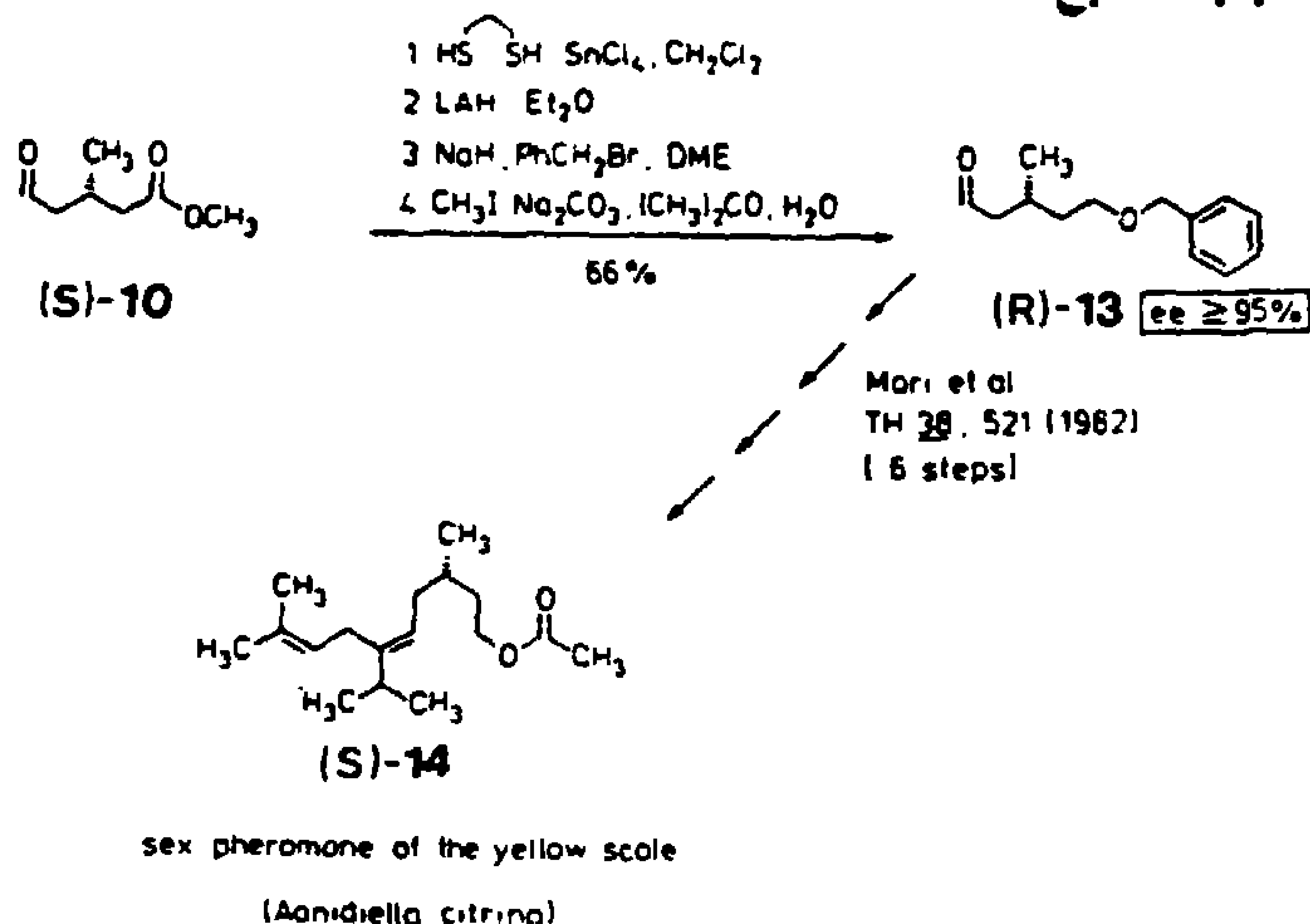
الالدهيد الاليفاتي الكيرالي (4R, 8R) هو هورمون التجمع لخنفساء الدقيق .T castaneum وخنفساء T.confusum (المرجع-١٢). في تخليق هذه المركبات استخدم Mori ومعاونوه استرالدهيد ١٥-(R) كمادة وسيطة فاتحة. كما تاكد من الشكل (٧-٢٢) فان ١٥-(R) يمكن ان يجهز الان وبسهولة في ثلاثة خطوات بواسطة اضافة مايكل غير المتماثلة للاسيتالدهيد الي الميثيل كروتونات باستخدام SAMP كمادة مساعدة كيرالية. المشابة الضوئي ١٥-(S) ميسر في نفس الطريقة باستخدام RAMP

وهو وسيط هام ايضا في تخليق ديميثل داي سيدينين 12 وناتج التمثيل هذا تم عزلة من الاسفنج Dysidea herbacea (المرجع-١٣).



شكل (٧-٢٢): تخليق المشابة الضوئي القصير ١٥-(R) وهو الوسيط المفتاح لتخليق هورمون التجمع لخنافس الدقيق.

بالاضافة الي ذلك فان التحضير الجديد لطريقة (Michae ١٥-(s) فتحت مجال لدخول بديل للمركب (R)-13 باستخدام طريقة Mori ومعاونوه مرة اخري (المرجع-١٤) في تخليق هورمون الجنس للحشرة القشرية الصفراء 14-(s) Aoaidiella citrinal. حماية وظيفة الالدهيد في اختزال LAH والاوكسي بنزلة متبوعا بواسطة فقد البروتونات عودة للالدهيد تعطي الوسيط الفاتح في محصولية ٦٦% ونقاوة عالية للمشابهات الضوئية (انتاجية تساوي او اكثر من ٩٥%) (الشكل ٧-٢٣).

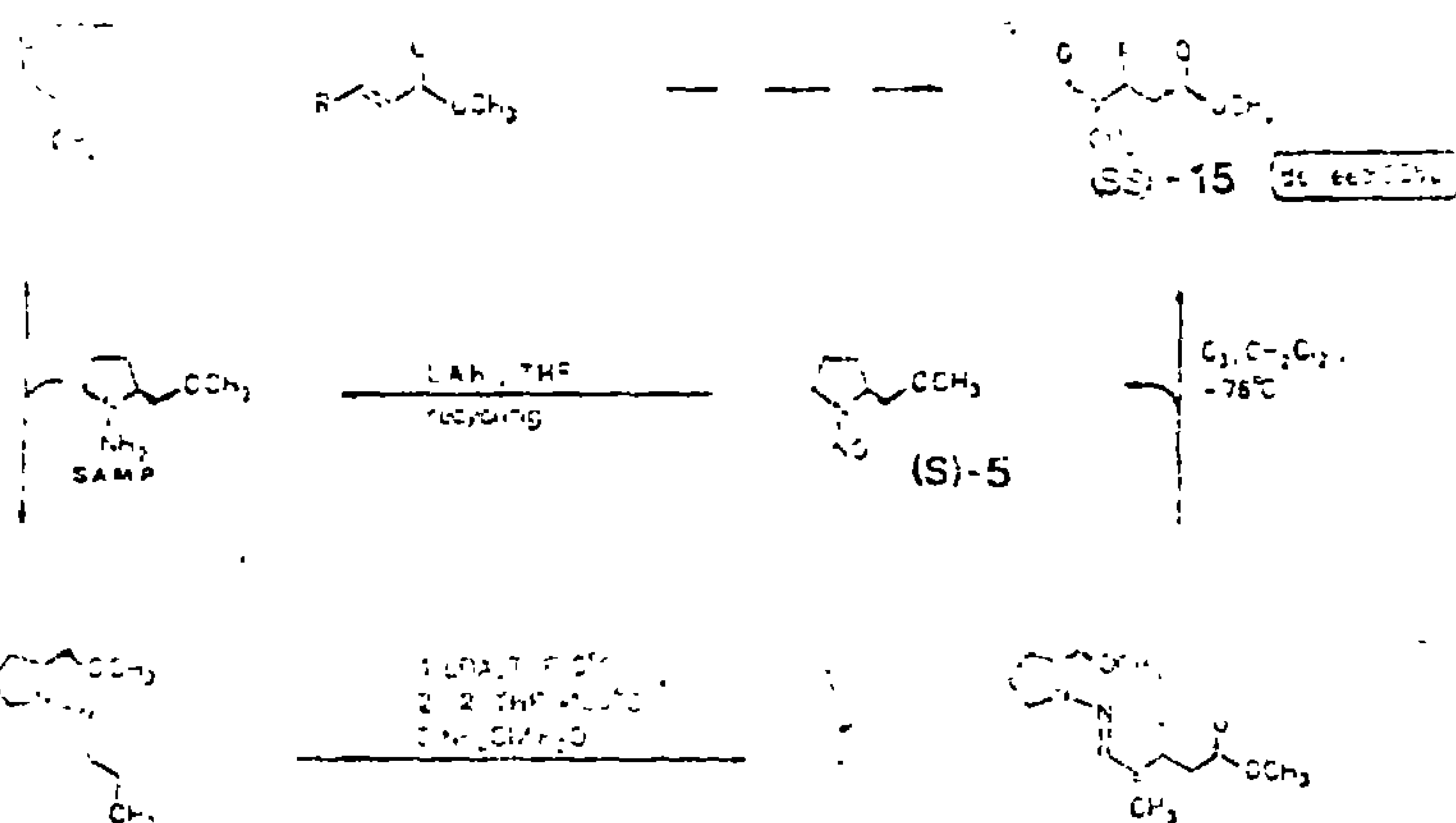


Enantioselective synthesis of (R)-13, key intermediate of the sex pheromone syntheses of the yellow scale.

شكل (٧-٢٣): تخليق المشابة الضوئي الاختياري 13-® كمادة وسيطة فاتحة في تخليق هورمون الجنس في الحشرة القشرية الصفراء.

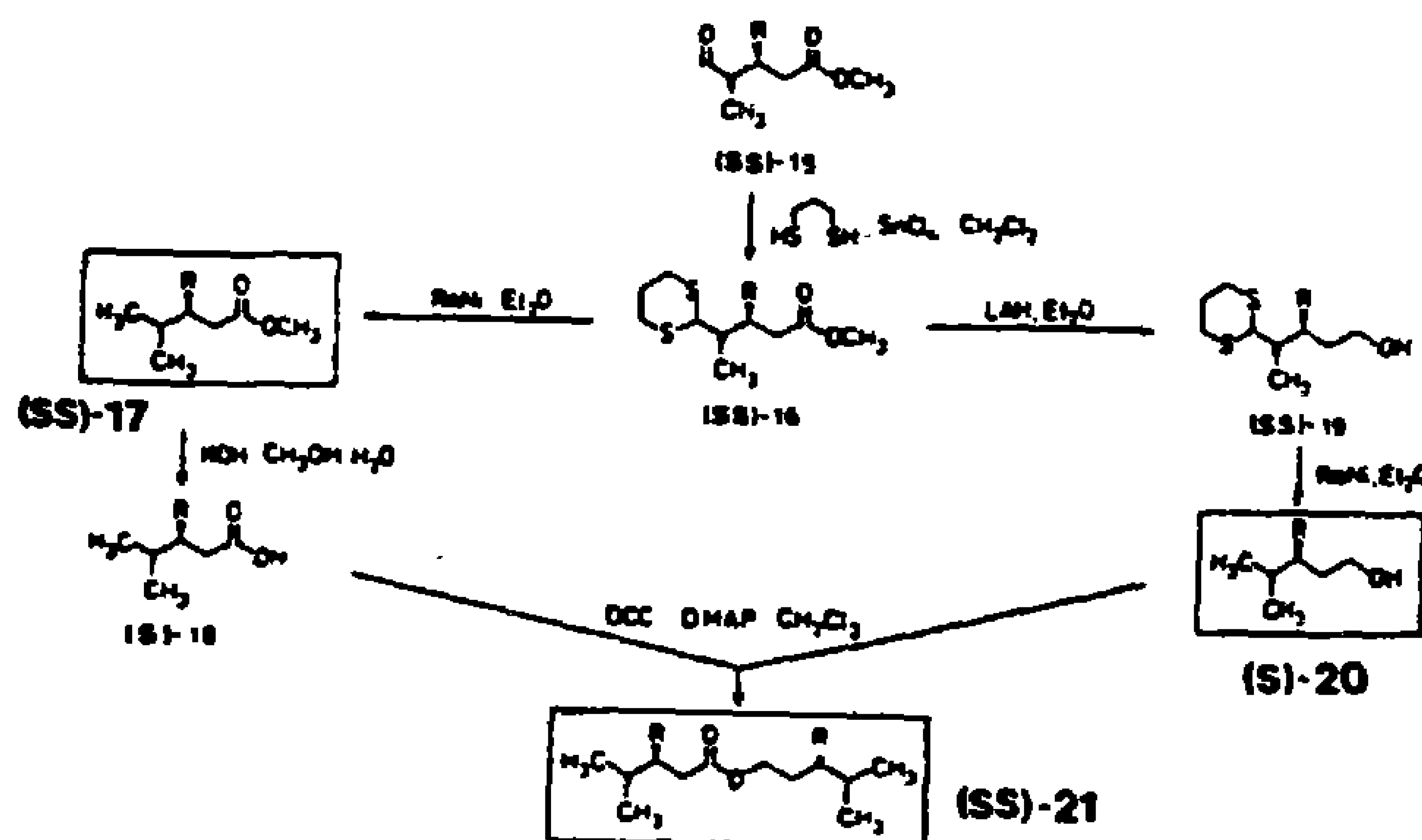
حديثا قام الفريق البحثي بمد طريقة الاضافة غير المتماثلة لمايكل الي تخليق الدلتا -كيتواسترات ذات الاحلالات B و γ في مشابة مضاد للفراغية الثنائية والمشابهات الضوئية الاختيارية (المرجع-١٥). اتاحة وتيسر طريقة قصيرة وفعالة من الناحية الكيميائية الفراغية الي هذه البنائية الكيرالية الهامة كان من المثير للانتباه وجذب العلماء استخدام طريقة جديدة في تخليق المركبات الفعالة بيولوجيا. في الحقيقة كان المطلوب اسابيع قليلة لتجهيز كل مكونات الفورمون الكيرالية المعروفة لنمل الغابات الصغير F.rufa , Formica polyctena في نقاوة مشابهات ضوئية ممتازة في كميات جرامات من كلا المشابهات الضوئية علي التوالي (المراجع ١١ ، ١٦).

كما هو واضح في الشكل (٧-٢٥) فان ن-بروبانول يمكن ان يضاف الي انيوانات بسيطة في تفاعل ارتباط معطيا مضاد ٣ . ٤-ثنائي الاحلال الدهيد استرات 15 - (SS) (محصول ٩٦%).



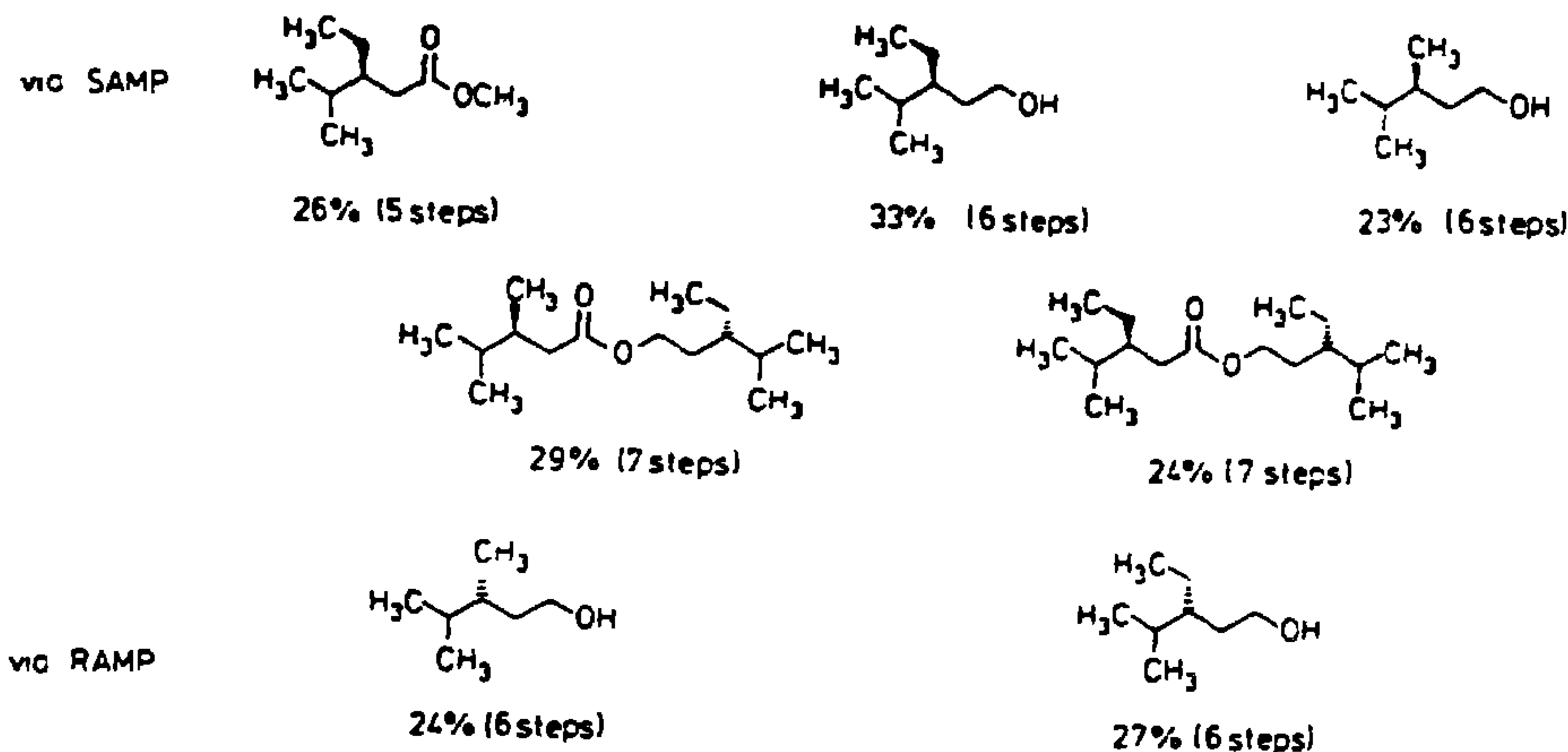
شكل (٧-٢٤): تخليق المشابة الضوئي الاختياري ومضاد التشابة الفراغي ٣ . ٤ ثنائي الاحلال ٥-اوكسو الكاتونات باستخدام طريقة الهيدرازون SAMP/RAMP.

ابتداء من (SS)-15 (R=CH3, C2H5) وهي مكونات النمل يمكن الحصول عليها بطريقة مباشرة وباسلوب متعدد باستخدام عمليات كيميائية روتينية (الشكل ٧-٢٥). الاسترات البسيطة والكحولات (SS)-21 (S)-20 , (SS)-17 تم عزلها بواسطة فرانك واخرون (المرجع-١٧) من رؤوس الشغالات وبتركيزات عالية من رؤوس الملكات العجوزة. في المعمل اظهر التقييم الحيوي للاستر (SS)-17 (R=C2H5) والذي وجد كذلك في النمل Formica pratensis تثبيط قوي في التجمع (لاحظ ٩).



شكل (٧-٢٥): تخليق المشابة الفراغي الاختياري لفورمونات نمل الغابات الصغير.

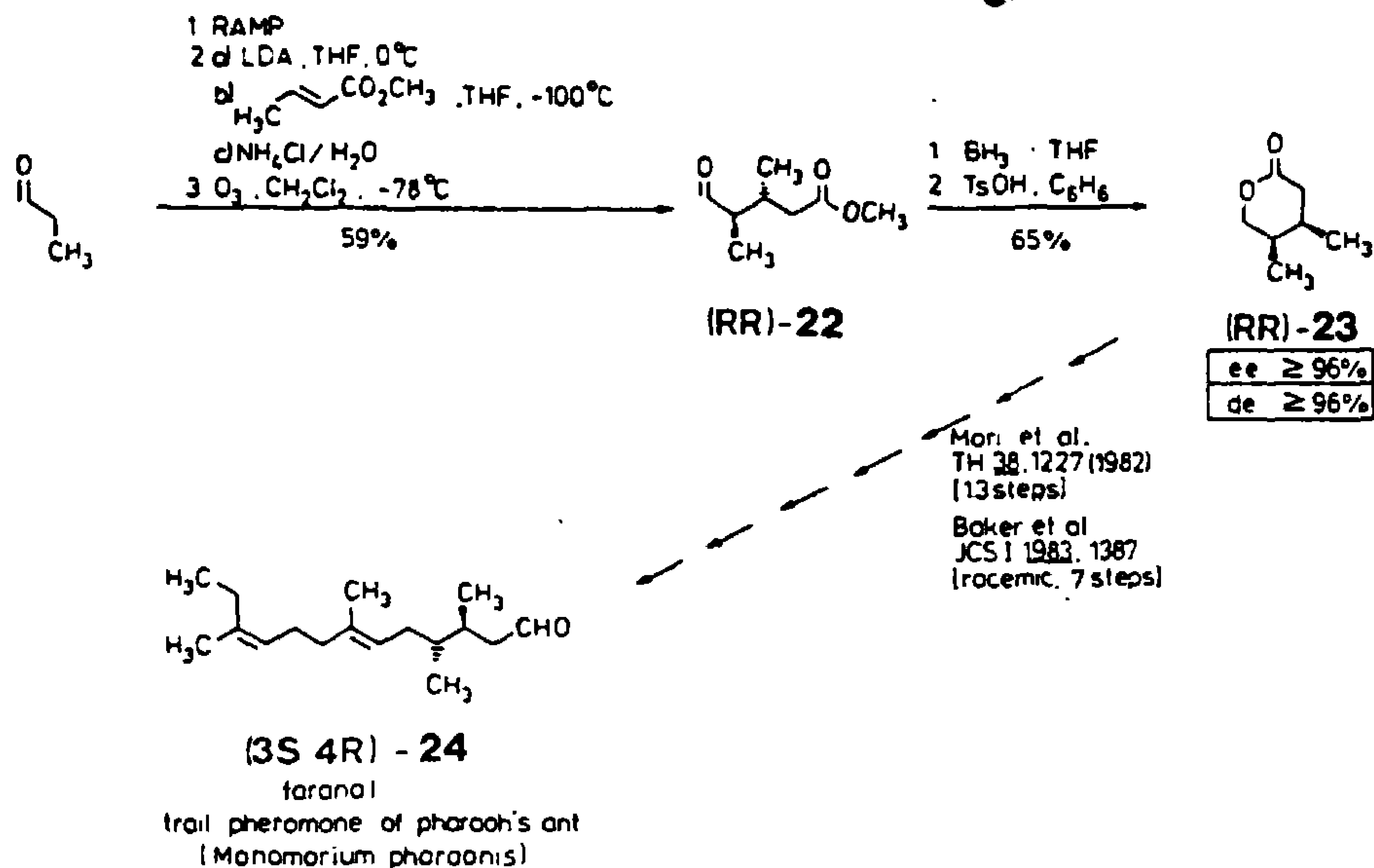
كل فورمونات النمل جهزت عن هذا الطريق بنقاوة عالية للمشابهات الضوئية كما هو واضح في الشكل (٧-٢٦) موضحا عدد من خطوات التخليق والمحصول الكيميائي الشامل (ليس ملائما). التقييم الحيوي المناسب الذي يجري بالتعاون مع الباحث فرانك – هامبورج لوضع وتحديد تناسق المركبات الطبيعية.



Enanticmers cf ant pheromones prepared via SAMP-/RAMP-hydrazone-Michael-additions.

شكل (٧-٢٦): المشابهات الضوئية لفورمونات النمل التي جهزت تبعا لاضافات مايكل الهيدرازون SAMP/RAMP.

في النهاية يمكن تمثيل امكانيات التخليق للمركبات الجديدة غير المتماثلة تبعا لتفاعل مايكل في تخليق مشابهات اختيارية وثنائية الفراغية العالية وباقصر طريق للدلتا-لاكون23-(RR) وهو المركب الفاتح كمادة وسيطة في بحوث Mori ومعاونوه (المرجع -١٨) وبيكر (المرجع-١٩) والتخليق الفارانال الراسيمي 24-(3S, 4R) وهو فورمون تتبع او اقتفاء الاثر في النمل الفرعوني (الشكل ٧-٢٧).



. Diastereo- and enantioselective synthesis of (RR)-23, key intermediate of the faranal synthesis.

شكل (٧-٢٧): تخليق المشابهات الضوئية الاختيارية والفراغية 23-(RR) المادة الوسيطة الفاتحة لتخليق الفارانال.

REFERENCES

1. Most recent review: D, Enders and R.W. Hoffmann, (1985).
2. D. Enders, "Alkylation of Chiral Hydrazones" in J D Mrrison: Asytemtrie Synthesis, Vol. 3, p. 275. Academic Press, Now York (1984)
3. K.Gunther, J. Martens and M. Messerschmidt, J. Chromatogr.288. 203(1984)
4. D.Enders and H. Eichenauer, Chem.Ber. 112, 2933 (1979)
5. D.Enders, H. Eichenauer and R. Pieter, Chem. Ber._. 112. 3703 (1979)
6. D.Enders, P. Fey and H. Kipphardt, Org.Prep. Proc. Int 17, 1(1985); Orq.Synth., 65 (1987), accepted procedure.
7. D.Enders and H. Eichenauer, Angew.Chem., 91, 425 (1979),
8. D.Enders and U. Baus, Liebiqs Ann.Chem., 1983, 1439.
9. K. Mori. H. Nomi. T. Chuman, M. Kohno, K. Kato and M, Noguchi. Tetrahedron, 18, 3705 (1982).
10. D. Enders and K.Rapadopculos, Tetrahedron Lett., 24, 4967 (1983).
11. D. Enders and B.E.M. Rendenbach, unpublished results; B.E.M dissertation, RWTH Aachen 1987.
12. K. Mori, S. Kuwahara and H. Ueda, Tetrahedron, 39. 2439 (1983)
13. S.E. de Laszlo and P.G. Williard, J.Am. Chem.Soc. 107 199 (1985)
14. K. Mori and S. Kuwahara, Tetrahedron, 38, 521 (1982).
15. D. Enders, K.Papadopoulos and B.E.M. Rendenbach, Totrrthodrnr, r 3491 (1986).
16. D. Enders and B-E.M. Rendenbach, Tetrahedron, 42, 2235 (1986).
17. M. Buhring, W. Francke and V. Heemann, Z.Naturforsh 310, 748 (1976); W. Francke, M. Buhring and K. Horstmann. Ibid. , 40C. 661 (1985). We thank Prof. Francke for helpful discussions.
18. K. Mori and H. Ueda, Tetrahedron, 18, 1227 (1982).
19. R. Baker, D.C. Billington and N. Ekanayake, J.Chcm soc perkin I, 1983

عاشرا: MG-191 مضاد تسمم بناتي جديد اختياري ضد مبيد الحشائش من الثيوكاربامات MG-191 : a new selective herbicide antidote

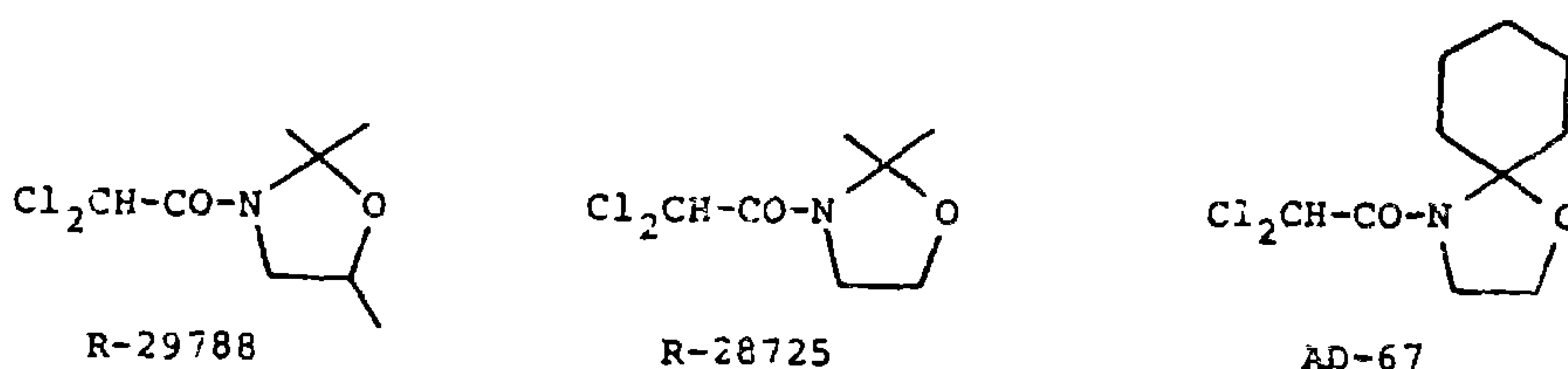
مضادات التسمم الكيميائية عبارة عن مركبات تقلل او تمنع الضرر الذي تحدثة مبيدات الحشائش علي المحاصيل ددت ان تتسبب في احداث أي نقص في الفعل الابادي ضد الحشائش.المركب ٨,١-نافثاليك انهيدريد كان من اول مضادات التسمم التجاري الذي طور وسوق لحماية نباتات الذرة ضد الضرر الذي تحدثة مبيد الحشائش EPTC (s-ايثيل-ن-ن-داي بروبيل ثيوكاربامات) المرجع-١). لقد تم تقديم المركب الاتي R-25788 وتركيبة (٢,٢-دايكلورواسيتيل-ن-ن-داي الليل امين) بواسطة شركة Stauffer chemical كمخلوط مستحضر مع EPTC تحت الاسم التجاري "ايراديكان Eradicane" وهو مستحضر عالي الاختيارية للذرة (المرجع-٢). بعد ذلك تم تطوير العديد من مضادات التسمم النباتي الاخري ووضعت تحت احتكار حقوق الملكية كحاميات للسورجم ضد ضرر مبيد الحشائش كلورو اسيتانيليد (مراجع ١ ، ٣ ،٤). لقد تحفزت البحوث نحو ايجاد مضادات تسمم جديدة لاسباب بيولوجية وبيئية واقتصادية. اكتشاف مضادات تسمم جديدة يمكن ان يسمح بالاستخدام الواسع لمبيدات الحشائش ذات الاختيارية القليلة او عديمة الاختيارية وكذلك مبيدات الحشائش القديمة ذات التكاليف العالية والتي اظهرت امان عالي للبيئة. بالاضافة الي ذلك فان التوجيهات الكبري في هذا الاقتراب يلقي ظلالا من الاهمية المستقبلية لمكافحة الحشائش بدرجة تفوق التطوير الناجم للعديد من مبيدات الحشائش الجديدة (المرجع-٥).

- **المفهوم Concept:**

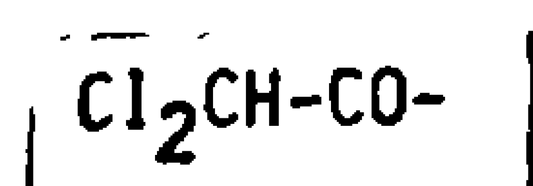
لقد ادت دراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية الي الاستنتاج بان معظم مضادات التسمم النباتي الفعالة ضد مبيد الحشائش EPTC علي الذرة هي ن.ن-ثنائي الاحلال -٢,٢-دايكلوروسيتاميدات وبوجة عام اثبتت الكلوروسيتاميدات الاحادية والثلاثية انها اقل فاعلية. الاختلافات في احلالات النتروجين ادت الي درجات مختلفة

من النشاط الواقي ضد ضرر المبيدات. في العادة فان الدايكلورو اسيتاميدات فيها احلالان علي ذرة النتروجين وهي في هذه الحالة اكثر كفاءة من تلك التي عليها استبدال واحد (مراجع ٢ ، ٦ ،٧). هذه النتئج ادت الي الاقتراح بان النشاط المضاد للتسمم النباتي يمكن ان يرجع الي مجموعة دايكلور اسيتاميدو في الجزئ.

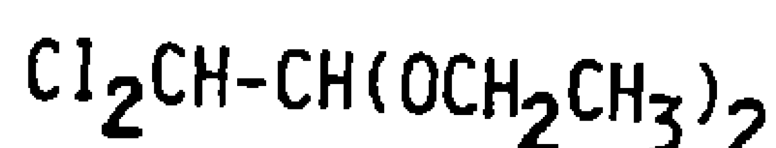
من المحتمل ان يكون هذا هو سبب تركيز البحوث علي هذه العائلة من المركبات ومضادات التسمم النباتي كي تستخدم في حقول الذرة وتطويرها بعد الكشف عن R-25788 وهي ايضا دايكلورو اسيتاميدات.



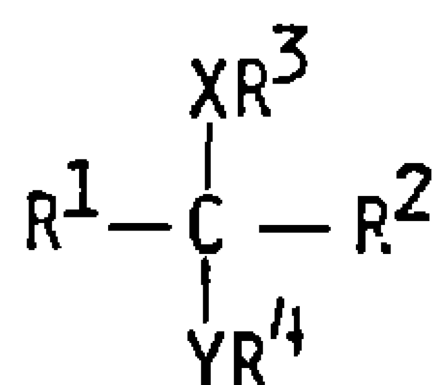
الطريقة التي تم بها تمييز مضادات التسمم النباتية يبدو انها التفرقة الحيوية العشوائية عنه في النظام العقلاني المصمم. حتي مع درجات النجاح فانه قد اقترح ان الطرق الاخري ليست قاطعة ومن ثم فقد تولدت قناعة بان امكانيات ايجاد اقترابات جديدة لانواع جديدة تسلك نفس سلوك المضاد R-25788 في تحقيق الحماية للنباتات بعيدة المنال (مرجع٣). لقد اشارت الدراسات الاولي عن التفاعلية الكيميائية والنشاط البيولوجي علي الاميدات والاسترات والثيواسترات ادت الي الاستنتاج ان المركبات لها مجاميع اسيل منشطة كيميائيا (دايكلورو اسيتيل، البنزيل الاحلالي ...) قد يكون لها نشاط مضاد للتسمم النباتي كما هو الحال مع مجموعة دايكلورو اسيتاميدات وليس مجموعة الداي كلورو اسيتاميدو ولكن الوظيفة مسئولة عن الفعل المضاد للتسمم (المرجع ٧،٨).

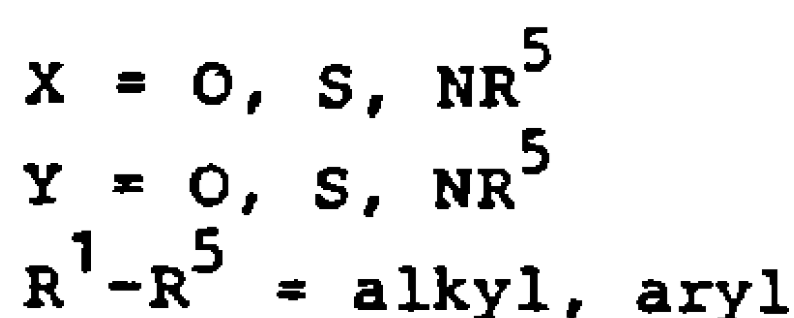


الان اصبح من الامور المثيرة للاهتمام الكشف عن ان هذا الاستنتاج حقيقي مع الكيميائيات التي تحتوي علي مجموعة اسيل منشطة كيميائيا. هذه المركبات تشمل الاستيلات، الكيتالات ... الخ. والتي فيها تكون ذرة الكربون المركزية ممثلة لكربون الاسيل الاولي "Pro-acyl carbon" (مرجع-٩). لفحص عقلانية هذه الفرضية فان الفعل المضاد للتسمم النباتي لهذا المركب تم بحثها:



حيث ان المركب اظهر نشاط بيولوجي عالي في تجارب المعمل والحقل فان عدد من المشتقات تم توصيفها بالصيغة العامة التالية وقد تم تخليقها وتحليل الكفاءة المضادة للتسمم النباتي. لقد اظهر المركب MG-191 نشاط بيولوجي مناسب.





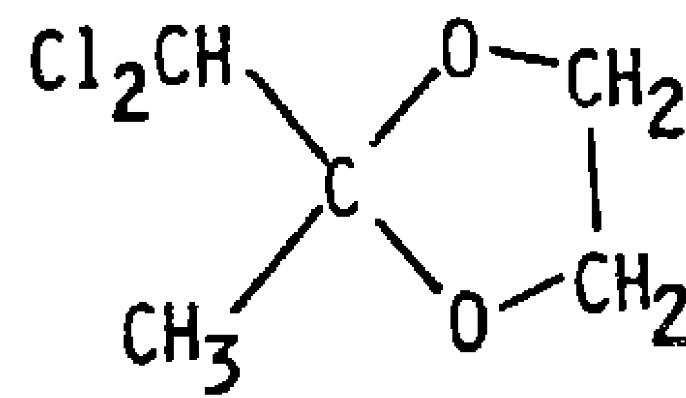
- مواد وطرق الدراسة:

لقد تم تخليق MG-191 كما هو في المرجع (١٠). المادة الفعالة للمركب MG-191 للدراسات الحقلية ومبيدات الحشائش الثيوكاربامانية (EPTC، فيرنولات، SH- N--tripropyl thiocarbamate، البيوتيلات (S-ethyl-N,N-diisobutylthio carbamate) تم الحصول عليها بدون مقابل من شركة Nitrokemia chemical (المجر). المواد الوسيطة للانزيمات والمذيبات والكيميائيات الاخري التي لم يشار اليها اعلاه تحصل عليها من مصادر تجارية اخري واستخدمت بدون تنقية اكثر. تم زراعة تقاوي الذرة (الصنف بيونير ٣٩٥٠ هجين) في مزرعة رملية (المرجع٨) او تنمو في اطباق تيري لتحليل مستويات الجلوتاثيون (GSH-مرجع١١) ، والجلوتاثيون-S-

ترانسفيريز الخلوي والميكروسومي (GST و مرجع١٢) والجلوتاثيون ريدكتاز (GR, EC- 1.6.4.2 مرجع١٣). لقد اجريت التجارب الحقلية في تصميم القطع التجريبية كاملة العشوائية مع اربعة مكررات عند موقعين في عام ١٩٨٢-١٩٨٥ (مرجع-١٤).

▪ التركيب الكيميائي:

MG-191 سائل عديم اللون (درجة الغليان ١٨٥° / kpac) له التركيب البنائي التالي:



▪ الصفات المضادة للتسمم النباتي **Antidotal properties**:

اظهرت نتائج التجارب المعملية والحقلية اتفاق تام فيما بينهما واوضحت النشاط الواقي الفائق للمركب MG-191 ضد مبيد الحشائش EPTC وغيره من مبيدات الحشائش من الثيوكاربامات (جدول ٧-٢٥) حتي في الارض الرملية حيث تمثل مبيدات الحشائش في هذه الاراضي الي صورة اكثر سمية علي الذرة (المرجع-١٤).

جدول (٧-٢٥): فعالية MG-191 في الحماية من ضرر مبيدات الحشائش ضد الثيوكاربامات (معبر عنها بارتفاع الثبات بالنسبة للمقارنة) علي نباتات الذرة (هجين بيونير ٣٩٥٠) في المزارع الرملية بعد ٢١ يوم من المعاملة.

Herbicide	Dose (µM)	M G – 191 (µM)				
		0	0.1	1	3	10
EPTC	100	35[a]	50[a]	91	101	103
Vernolate	100	20[a]	35[a]	93	100	101
Butylate	200	33[a]	58[a]	95	102	100

[a] Significantly different from controls at the 5% level.

لم تلاحظ أي حماية للحشائش عندما استخدم مخاليط من MG-191, EPTC تحت الظروف المعملية والحقلية. عندما استخدم MG-191 اتضح عدم حدوث تاثيرات سامة علي النباتات حتي معدل استخدام ١٠٠ مرة اكثر من المعدل العادي (١٠ ميكرومول). النشاط المضاد للمركب MG-191 يعتمد علي التركيز. لقد وجد النشاط الفعال علي مستويات عالية اكبر من ٠,١ ميكرومول وتحققت حماية كاملة ضد EPTC (١٠٠ ميكرومول) والفيرنولات (١٠٠ ميكرومول) والبيرتيلات (٢٠٠ ميكرومول) تحققت باستخدام MG-191 بتركيز اعلي من ٣ ميكرومول (الجداول ٧-٢٦ ، ٧-٢٧).

جدول (٧-٢٦) : الضرر علي النباتات (معبر عنه كنسبة مئوية للنباتات التي ظهر عليها تلف ملحوظ بعد ٢١ يوم من المعاملة) ومحصول الذرة (النسبة المئوية لمكافحة الحشائش يدويا) مع الاستجابة للمبيد + MG 191 عام ١٩٨٥ (بيونير ٣٩٥٠ ، تربة رملية جيرية ، دبال ٠,٦% ، طين).

Herbicide	Dose (kg/ha)	MG – 191 (wt% of herbicide a. i.)			
		0		10	
		Yield	injury	Yield	Injury
EPTC	6.4	98	52[b]	103	0
	12.8	59[b]	85[b]	92	4.5
	19.2	31[b]	93[b]	94	6.0
Vernolate	6.4	75[b]	52[b]	118	0
	12.8	58[b]	89[b]	98	6.9
	19.2	49[b]	85[b]	102	15.0[b]

[a]Yield for weeded control was: 6.5 t/ha;

[b]Significantly different from control at the 5% level.

جدول (٧-٢٧): تاثير التعرض لمدة ٢٤ ساعة لبادرات الذرة عمر ٢,٥ يوم (بيونير هجين ٣٩٥٠) للتركيزات المختلفة من MG-191 علي مستويات انزيمات GSH الجذور و GST الخلوي والميكروسومي و GR السوق.

MG-191 (µM)	GSH (µM/G FWT)	Cytosolic GST (µM/min. mg protein)	Microsomal GST	GR
			nM/min. mg protein)	
0	0.49 ± 0.05	0.96 ± 0.11	69 ± 9	0.17 ± 0.02
0.1	0.48 ± 0.07	1.09 ± 0.17	67 ± 10	0.23 ± 0.03
1	0.77 ± 0.10	1.63 ± 0.08	89 ± 18	0.25 ± 0.07
10	1.03 ± 0.10	2.31 ± 0.34	101 ± 21	0.33 ± 0.06

▪ كيفية احداث الفعل Mode of action:

في بادرات الذرة المعاملة بالمضاد MG-191 وجدت زيادة في مستويات الجلوتاثيون والانزيمات المرتبطة بالجلوتاثيون (جدول ٧-٢٧). حيث ان الثيوكاربامات الابادية للحشائش تمثل عبر تكوين السلفوكسيد (مرجع ١٥ ، ١٦) وهذا المشتق يكسر ويفقد سميته بواسطة نباتات الذرة مع ارتباط الجلوتاثيون. البيانات الخاصة التي تحصل عليها تتفق مع الامكانية ان MG-191 تحمي نباتات الذرة من خلال زيادة قدرة النبات علي تكسير مبيد الحشائش.

REFERENCES

1. K.K. Hatzios, Adv. in Agronomy 36, 265-316 (1984).
2. F.M. Pallos, R.A. Gray, D.R. Arnekiev and M.E. Brokke, J. Aqric. Food Chem. 23,, 821-822 (1975) .
3. C. Parker, Pestic. Sci. 14, 40-48 (1983).
4. I. Paradies, E. Ebert and E.F. Filstner, Pestic. Biochem. Physiol, 15, 209-212 (1981).
5. C.G. McWhorter, Weed Sci. 32, 850-855 (1984).
6. G.R. Stephenson, N.J. Bunce, R.I. Makowski and J.C. Curry, J. Agric. Food Chem. 26, 137-141 (1978).
7. F. Dutka and T. K6mives. TUPAC Pesticide Chemistry: Human Walfare and Environment (Eds. J. Miyamoto efc ai.) pp. 213-218, Pergamon Press Oxford (1982).
8. F. Dutka, T. Komives, A.F. Marton, A. Hulesch, K. Fodor-Csorba and M. Karp^ti, Proc. 19th Hung. Ann. Meet. Biochem. 253-256 .(1979),
9. Y. Chiang, A.J. Kresge, P. Saioma and C.I. Young, J. Amer. Chem. Soc. 96, 4494-4499 (1974). -
10. D.C. Mueller and R. Seyferth, J. Amer. Chem. Soc. 91, 1754-1758 (1969).
11. C. Fedtke, Z. Pflanzenkrankhciten u. Pflanzenschutz,.IX. 141-146 (1981).
12. V.A. Komives, T. Komives and F. Dufcka/ Cereal Res. .Conun. 13, 253-257 (1985)
13. T. Komives, V.A. Komives, M. Balazs and F. Dutka/ Proc. Brit. Crop. Prot. Conf. Vol. 3, 1155-1162 (1985).
14. E. Szeil, I. Csala, F. Fodor, T. K6mives and F. Dufcka, Cereal Res. Comm. J_3, 55-61 (1985).
15. M.M. Lay and J.E. Casida, Pestic. Biochem. Physiol. 6,, 442-456 (1976).
16. T. K6mives/ M. Balazs, V. K6mives and F. Dutka, Cytochrome P-450, Biochemistry, Biophysics and Induction. Proc, 5th Intl. Conr. Cytochrome P-450, (Eds. L. Vereczkey, K. Magyar), pp. 451-454, Akademiai Kiado, Budapest (1985).

الباب الثامن

استعراض مرجعي سريع ومختصر وثائقي لطرق وخطوات تخليق مبيدات الافات

الباب الثامن

استعراض مرجعي سريع ومختصر وثائقي لطرق وخطوات تخليق مبيدات الافات

لقد اتفق الجميع علي ان المبيد النموذجي هو المادة الكيميائية التي يجب ان تتوفر فيها شروط ضرورية من اهمها ان تكون ذات مدي واسع وعريض في قتل او السيطرة علي الافات المستهدفة دون تاثيرات سامة خطيرة او محسومة علي الثدييات والنباتات، ان تكون تكاليف انتاجة قليلة ومقبولة ، يسهل تجهيزة الي المستحضرات المناسبة القابلة للتطبيق بشكل مناسب، ان تكون مخلفاته مقبولة من حيث الكميات والثبات، الا يكون له ايه تاثيرات ضارة علي الكائنات النافعة بكل انواعها من طفيليات ومفترسات وغيرها، يجب ان يكون المركب متوافق مع المبيدات الاخري، يجب الا ينتج أي تغيرات في طعم الخضراوات وغيرها من المحاصيل الغذائية التي يستخدم عليها، يجب الا يكون قابل للاشتقاق كما لا يسبب تاكل في العبوات المعدنية، ناهيك عن ضرورة توفر كل البيانات اللازمة للتسجيل والتداول والواردة من مظلة تقويم المخاطر. اذا كان المركب من جهة او مصنع او شركة ثانية (غير الاصلية) تحت مسمي المبيدات العامة التي خرجت من فترة الاحتكار وحقوق الملكية وجب اثبات انه متطابق تماما مع مواصفات المركب الاصلي. يجب الحذر والتاني قبل السماح بتسجيل وتداول واستخدام المبيدات المقلدة او المنسوبة او تلك التي يطلب صناعها الحصول علي تسجيل سريع اختصارا للوقت والجهد والتكاليف حتي يتم التاكد من الجودة ومطابقة المواصفات القياسية طالما كانت هناك بدائل فعالة تعني بغرض المكافحة. هناك مثل مصري يقول "الباب اللي يجبي لك منه الريح ... سده واستريح". ياسادة هذه حكة الحياة ... لماذا العناد والمكابرة؟ التجارة مشروعة ومسموحة ولا قيود عليها الا قيود الامانة والضمير الحي والوطنية شريطة ان تكون ملتزمة باخلاقيات المهنة واداب المجتمع ...

هناك عشرة خطوات اساسية تحت كل منها عمليات متتابعة مضنية وقتا وجهدا وتكلفة للحصول علي مركب كيميائي يحقق القضاء علي الافات المستهدفة مع توافر

الشروط والمتطلبات الموضحة اعلاه وبالتوافق مع القوانين والتشريعات المعمول بها في هذا الشأن. الخطوة الاولي تبدأ بالتخليق في المعمل ، اختبارات التفرقة بين كفاءة وفاعلية المركبات المخلقة ، الخطوة الثالثة تتمثل في تحضير وتجهيز المستحضرات النهائية للمركب بحيث يصبح صالحا للتطبيق الميداني ، بعد ذلك يبدأ العمل الشاق تحت منظومة تقويم المخاطر بداية من دراسة السمية بكل انواعها الحادة وتحت الحادة والمزمنة وتحت المزمنة (عن طريق الفم – الجلد ... الخ)، ثم دراسات تمثيل المركب في كل الاوساط البيئية تبعا للبروتوكولات الموضوعة في هذا الشأن، الخطوة السادسة تتناول دراسات المخلفات Residue studies وتحديد المعايير المطلوبة، الخطوة السابعة تتمثل في التسجيل Registration وهو الترخيص باستخدام المركب وتاكيدا لانه استوفي كل البيانات والمتطلبات الضرورية لاثبات الامان النسبي علي الانسان والحيوان والمكونات المختلفة للبيئة، الخطوة الثامنة تضطلع بالتوسع في تقييم وتقويم المركب للاختبارات تحت الظروف وفي البلدان المختلفة للوقوف علي الاداء والسلوك وتكوين قناعة لدي الشركة المنتجة بسلامة الطريق الذي سلكتة والحاجة للمركب في منظومة مكافحة الافات، الخطوة التاسعة تتمثل في دراسات مكثفة عن طريقة ومتطلبات تصنيع المركب وانشاء المصنع ، اخيرا تاتي مرحلة الاتجار وما تستلزم ذلك من متابعة علمية وفنية وتجارية وبيئية واقتصادية وسلوكية وجمالية وغير ذلك من اعتبارات السماح وقبول استخدام المركب في ترسانة المبيدات والمكافحة الكيميائية للافات. في هذا المقام اود التذكرة بان تخليق وصناعة المبيدات والوصول بها الي مرحلة الاتجار التجاري استثمار لا يقدر علية سوي كيانات راسمالية عملاقة تستثمر ملايين الدولارات في هذه الصناعة. خير دليل علي هذه الحقيقة ما نشاهده اليوم من دمج الشركات العملاقة في كيانات اكبر. مرة اخري اقول ان ما يوجد في الدول النامية عبارة عن مصانع لتجهيز المنتجات النهائية التي تستورد موادها الفعالة من الشركات الاجنبية العملاقة. قد تجد مصنع في الدول النامية هنا او هناك يقوم بصناعة مركب او

مركبان من البداية ولا استطيع القول بان هذه صناعة اصلية بل مقلدة او منسوخة ولا يوجد لديها ايه بيانات عن السمية والسلوك وحتي الاداء ...

في هذا المقام اود الاشارة الي تاريخ تطور المبيدات منذ قبل الميلاد وحتي نهاية القرن الثامن عشر (١٨٩٠) كما في الجدول (٨-١).

جدول (٨-١): تاريخ تطور المبيدات من قبل الميلاد وحتي نهاية القرن الثامن عشر (١٨٩٠).

م	الاسم	القسم	السنة	م	الاسم	القسم	السنة
١	بصل العنصل	مبيد قوارض	قبل الميلاد	٩	كلوريد الزئبق والكحول	مبيد حشري	١٨٢٢
٢	الكبريت	مدخن	١٠٠٠	١٠	الفوسفور	مبيد قوارض	١٨٤٥
٣	الدخان	مبيد حشري	١٦٩٠	١١	ثاني كبريتيد الكربون	مدخن	١٨٥٤
٤	نيكوتين	مدخن	١٧٧٣	١٢	البيرثريوم	مبيد حشري	١٨٥
٥	الصابون	مبيد حشري	١٧٨٧	١٣	اخضر باريس	مبيد حشري	١٨٦٧
٦	مستحلب التربنتين	مادة طاردة	١٧٨٧	١٤	الكيروسين	مبيد حشري	١٨٦٨
٧	زيت السمك	مبيد حشري	١٨٢٠	١٥	سيانيد الايدروجين	مدخن	١٨٧٧
٨	الكبريت	مبيد فطري	١٨٢١	١٦	الجير والزرنيخ	مبيد حشري	١٨٩

لقد شهد القرن التاسع عشر طفرة كبيرة في الكيمياء العضوية وتطور ضخم في الكيمياء التخليقية والصناعية وكان للمبيدات نصيب كبير منها منذ الحرب العالمية الثانية وحتي الان. كما سبق القول فان الكشف عن مبيدات جديدة حقيقية بدأ منذ ظهور الددت عام ١٩٣٩ وحتي عام ١٩٨٧ وما استتبع ذلك من ايجاد تراكيب جديدة متميزة ذات طرق احداث فعل غير مسبوقة علي مواقع مستهدفة في الافات ، ناهيك عن التقدم

المذهل الذي حدث في الكيمياء الصناعية وانشاء المصانع وطرق التخليق وتجهيز المستحضرات.

الجدول (٨-٢) يوضح ٤٧ مادة فعالة ذات نشاط حيوي في ابادة الافات قد تجهز في الاف من المستحضرات والمنتجات النهائية.

جدول (٨-٢): قائمة اكتشاف مبيدات الافات التجارية الكبري.

م	الاسم	القسم	السنة	م	الاسم	القسم	السنة
١	ددت	مبيد حشري	١٩٣٩	٢٥	بروبوكسر	مبيد حشري	١٩٦٣
٢	شرادان	مبيد حشري	١٩٤١	١٦	كلورفينفنيفوس	مبيد حشري	١٩٦٣
٣	BHC واللندين	مبيد حشري	١٩٤٢	٢٧	مونوكروتوفوس	مبيد حشري	١٩٦٥
٤	٢,٤-د	مبيد حشائش	١٩٤٣	٢٨	دايميثيريمول	مبيد فطري	١٩٦٥
٥	MCPA	مبيد حشائش	١٩٤٣	٢٩	كوينالفوس	مبيد حشري	١٩٦٥
٦	وارفارين	مبيد قوارض	١٩٤٤	٣٠	الديكارب	مبيد حشري	١٩٦٦
٧	كلوردين	مبيد حشري	١٩٤٥	٣١	كاربوفيوران	مبيد حشري	١٩٦٧
٨	الدرين - ديلدرين	مبيد حشري	١٩٤٥	٣٢	بينوميل	مبيد فطري	١٩٦٧
٩	هبتاكلور	مبيد حشري	١٩٤٥	٣٣	اسيفات	مبيد حشري	١٩٦٩
١٠	توكسافين	مبيد حشري	١٩٤٨	٣٤	بريميفوس ميثايل	مبيد حشري	١٩٧٠
١١	الليثرين	مبيد حشري	١٩٤٩	٣٥	فينفاليرات	مبيد حشري	١٩٧٦

تابع جدول (٨-٢): قائمة اكتشاف مبيدات الافات التجارية الكبري.

١٢	مالاثيون	مبيد حشري	١٩٥٠	٣٦	بيرمثرين	مبيد حشري	١٩٧٧
١٣	كابتان	مبيد فطري	١٩٥١	٣٧	سيبرمثرين	مبيد حشري	١٩٧٧
١٤	دايكلورفوس	مبيد حشري	١٩٥١	٣٨	دلتامثرين	مبيد حشري	١٩٧٧
١٥	ديازينون	مبيد حشري	١٩٥٢	٣٩	فينبروباثرين	مبيد حشري	١٩٨٠
١٦	اندرين	مبيد حشري	١٩٥٢	٤٠	سيفلوثرين	مبيد حشري	١٩٨٠
١٧	ستربتومايسين	مبيد فطري	١٩٥٢	٤١	سلفونيل يوريا	مبيد حشائش	١٩٨٢
١٨	اترازين وسيمازين	مبيدات حشائش	١٩٥٢	٤٢	فلوفلينات	مبيد حشري	١٩٨٣
١٩	فورات	مبيد حشري	١٩٥٤	٤٣	الفامثرين	مبيد حشري	١٩٨٣
٢٠	دايمثوات	مبيد حشري	١٩٥٦	٤٤	اثيوفينبروكسي	مبيد حشري	١٩٨٦
٢١	فوسفاميدون	مبيد حشري	١٩٥٦	٤٥	اس- فينفاليرات	مبيد حشري	١٩٨٦
٢٢	كارباريل	مبيد حشري	١٩٥٦	٤٦	تالورمثرين	مبيد حشري	١٩٨٦
٢٣	باراكوات	مبيد حشائش	١٩٥٨	٤٧	تيفلوثرين	مبيد حشري	١٩٨٧
٢٤	فينتروثيون	مبيد حشري	١٩٥٩				

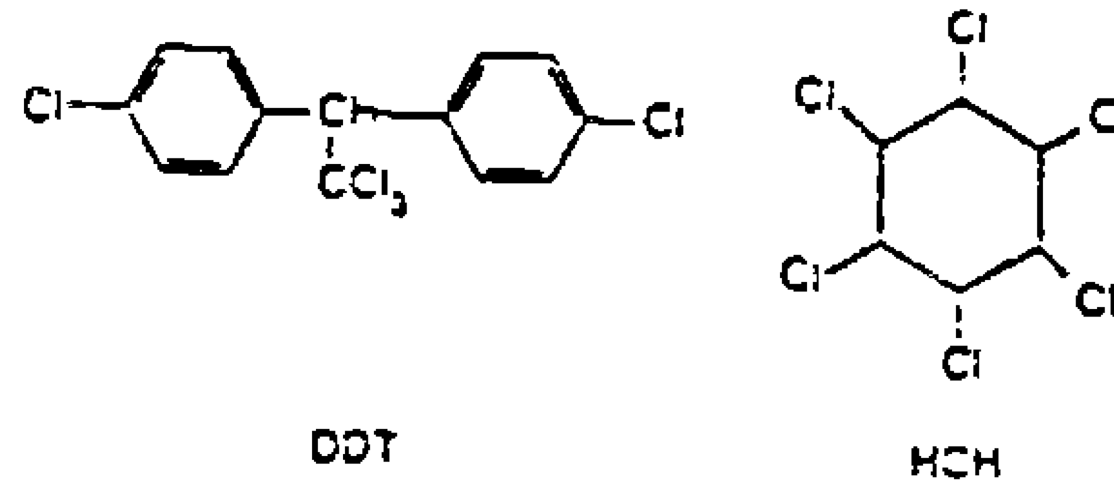
☒ الابتكار والابداع في كيمياء مبيدات الافات

Innovation in Pesticides chemistry

توجد خمسة طرق للحصول علي وتطوير مبيد جديد هي: التفرقة العشوائية، التفرقة الشاملة لكل ما يحيط بنا، نماذج المركبات الطبيعية، التحويرات الكيميائية واخيرا النماذج الرياضية. في هذا المقام نشير باختصار شديد الي كل من هذه الاقترابات.

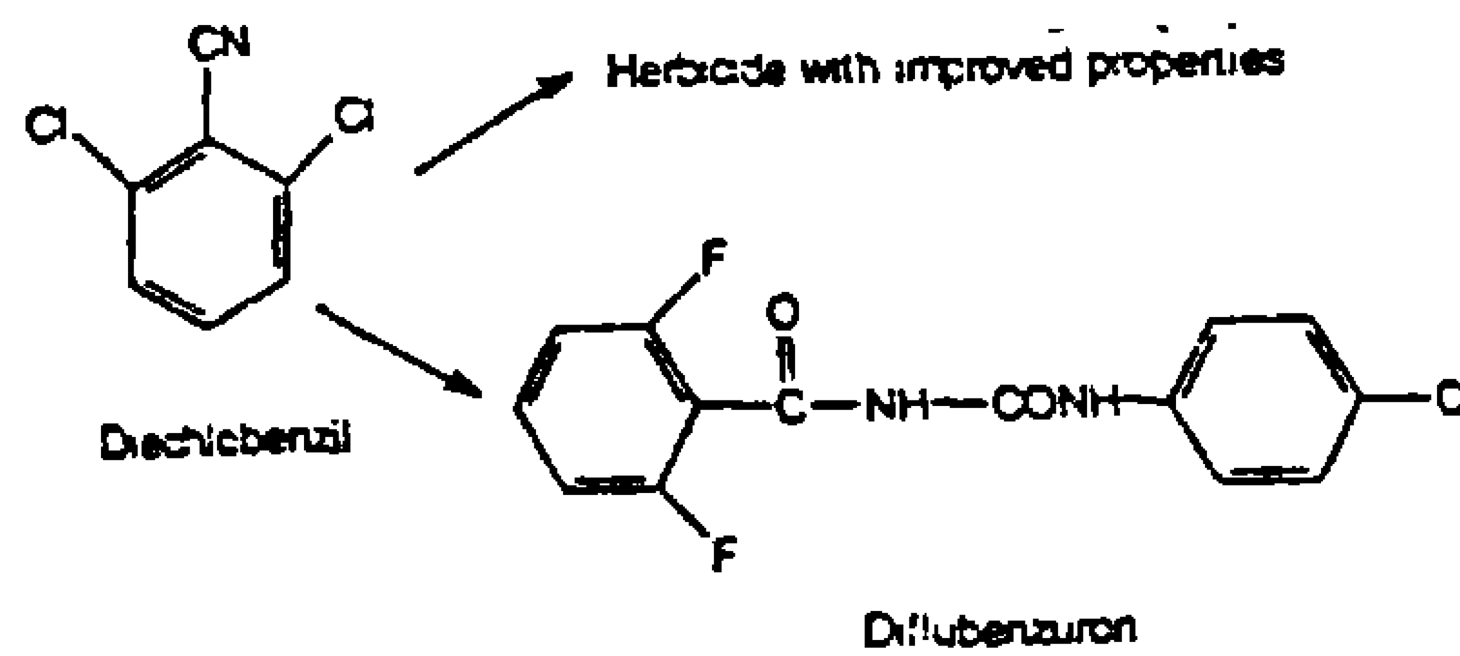
❖ **التفرقة العشوائية Random screening:**

التفرقة العشوائية عبارة عن تقييم حيوي للمركبات الكيميائية التي لا علاقة لها باي مبيد معروف من حيث التركيب. لقد كانت هذه الطريقة الاولي والمبكرة في بحوث المبيدات. من اهم الامثلة في هذا السبيل مبيدات HCH , DDT.



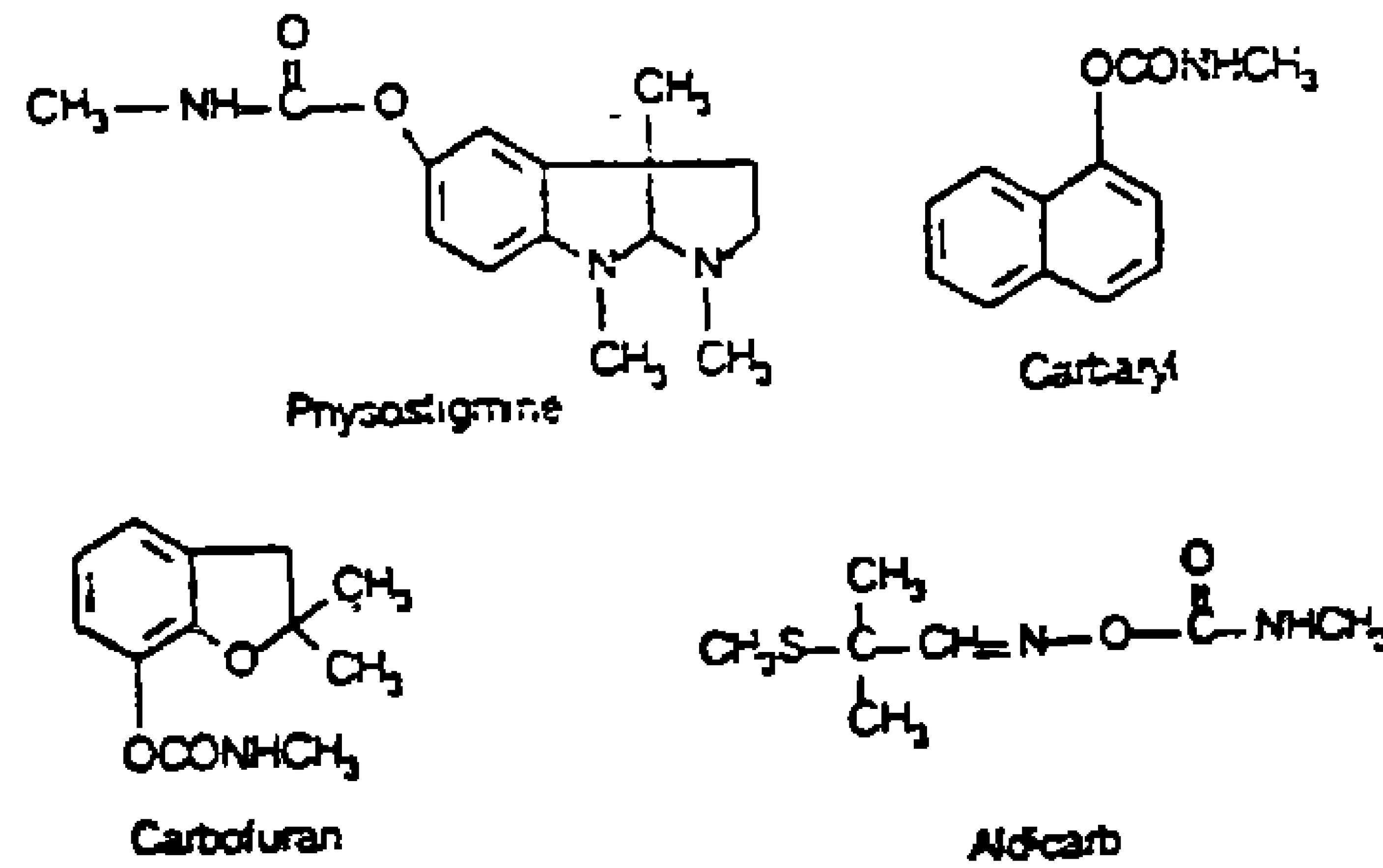
❖ **التفرقة الشاملة All round screening:**

تحدث هذه الطريقة مع المركبات التي تم تخليقها لاغراض خاصة. التفرقة الحيوية تجري في كل الميادين الكبري وليست قاصرة علي نشاط متوقع معين. المثال الهام يتمثل في تخليق الدايفلوبنزيرون. لقد تم تقديم تركيب الدايكلوبنزيل في عام ١٩٦٠ وتم تحوير التركيب علي امل تحسين بعض الصفات كمبيد حشائش. لقد ادي البرنامج المكثف للتخليق الي الحصول علي الدايفلوبنزيرون. المركب يحدث تثبيط في تخليق الكيتين خاصة في اللافقاريات وقد اعتبر مبيد حشي اختياري selective insecticide.



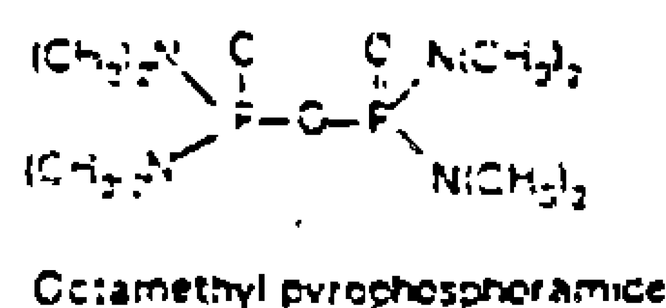
❖ نماذج المركبات الطبيعية **Models of natural compounds:**

لقد تم اجراء التفرقة من خلال التقييم بالاختبارات الحيوية لمستخلصات النباتات للكشف عن خصائصها الحيوية. اذا وجد ان المستخلص الخام سام يتم عزل المركبات ومحاولة تحديد تركيبها. بناء علي تراكيب هذه المركبات يتم تخليق مبيدات جديدة. مثال ذلك البيرثروم الذي تحصل عليه من رؤوس الازهار الجافة كريزانثيم سينيراريفوليوم عن طريق الاستخلاص بالكيروسين. يحتوي المستخلص علي ستة مكونات ابادية علي الحشرات ويطلق عليها كحزمة البيرثرينات. بناء علي تراكيب البيرثرينات تم تخليق البيرثريودز مثل الفينفاليرات والسيبرمثرين والدلتامترين. هناك مثال اخر للمبيدات المخلقة بناء علي نموذج النباتات او المركبات النباتية المصدر botanicals وهي الكاربامات. لقد تم عزل الفوستجمين من ثمار فول النبات السام physostigma venenosa. في عام ١٩٢٥ قام الباحثان ستيدمون وبيرجر بوضع تركيب الفيسوسجمتين ولقد كان هذا اول استر كارباماتي معروف من اصل طبيعي. بناء علي تركيب الفوستجمين تم تخليق العديد من الكاربامات مثل الكارباريل والكاربوفيورات والالديكارب.

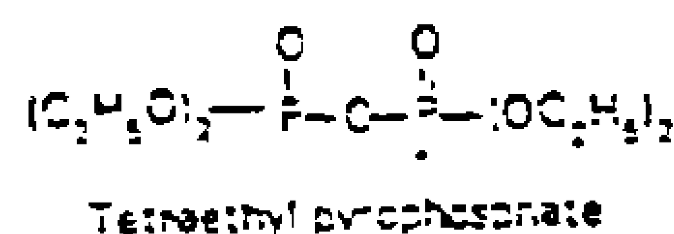


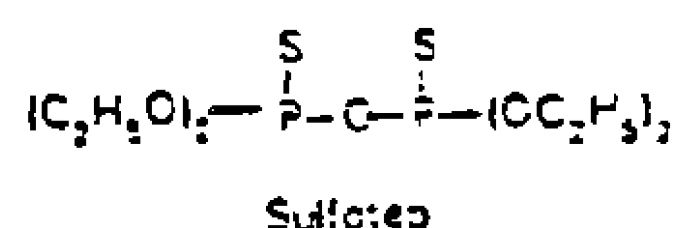
❖ التحوير الكميائي **chemical modification:**

التحوير الكيميائي للمبيدات المعروف تركيبها يجري للحصول علي تراكيب ابادية افضل. مثال ذلك انه في عام ١٩٤١ قام العالم شرادار بتجهيز المركب اوكتاميثيل بيروفوسفوراميد والمعروف بالاسم التجاري شارادان schradan ذات التركيب التالي:



بناء علي تركيب الشرادان تم تخليق المركب تترا ايثيل بيروفوسفات والسلفوتيب





❖ **النماذج الرياضية Mathematical models:**

النشاط الحيوي للمبيدات يعتمد علي عمليات عديدة تحدث في الكائن الحي بمافيها النفاذية والانتقال وفقد السمية والتداخل مع المستقبل البيولوجي. هذه الصفات تتاثر باختلاف صفات كره الماء والخواص الالكترونية والاسترائية للمركب. في السلاسل المعروفة يمكن دراسة هذه التاثيرات بطريقة كمية باستخدام تحليل الانحدار المتعدد مع استعمال الثوابت للصفات المذكورة. هذه الدراسة تعرف "بالعلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية QSAR" والتي بدأت علي يد العالم C. Hansh عام ١٩٦٢ الذي اقترح النماذج الرياضية التالية للربط بين النشاط الحيوي مع الثوابت للاحلالات.

$$\text{Log } 1/cs = -\delta\,\Pi^2 + b\,\Pi + c\,6 + d\sigma + d\,E\,s + e$$

حيث cs عبارة عن تركيز الضرر s وهو يعطي استجابة قياسية في فترة زمنية قياسية (مثل الجرعة الفعالة النصفية ED50) ، e عبارة عن ثوابت ، Es ,σ, Π عبارة عن ثوابت كره الذوبان في الماء والاحلالات الالكترونية والاستراتية علي التوالي. العلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية عبارة عن اقتراب عقلاني للكشف عن مبيدات جديدة ويمكن ان توفر كثير من الوقت والمال التي تنفق في التخليق العشوائي وتقييم عدد كبير من المركبات. هذا الاقتراب يفيد علي وجة الخصوص في موائمة

النشاط الحيوي في قسم المركبات عن طريق الاختلافات في نظم الاحلالات. في هذا الاقتراب فان الاستجابة الحيوية ترتبط مع معايير مختلفة من كره الذوبان في الماء hydrophobic والالكترونية electronic والاستراتية steric لافراد سلاسل المركبات. هذا يؤدي للحصول علي معادلات رياضية للعديد من مخاليط هذه المعايير ومن ثم تجري محاولات للحصول علي معادلات احصائية يمكن عن طريقها التنبؤ بفاعلية انشطة المركبات التي لم تخلق بعد من نفس القسم بما يؤدي للحصول علي مركبات ذات فاعلية ملائمة.

اكتشاف وتطوير مبيد جديد حتي مرحلة الاتجار عملية طويلة ومتنوعة فروع المعرفة. لقد تم تقدير انه يجب تخليق ٤٠ الف مركب جديد للحصول علي مركب واحد فعال. التكاليف التقريبية لانتاج مبيد جديد تزيد عن ٦٠ مليون دولار امريكي وهذا الرقم في تزايد مخيف كما سبق القول في مواضع سابقة.

حتي اتجنب التكرار وهو امر لا مفر منه بغية الايضاح والتوضيح عن ما هية التركيب الكيميائي والعلاقة الكمية مع الفاعلية. في هذا المقام سوف اتناول اهم مجموعات المبيدات تبعا للافات المستهدفة بداية بالمبيدات الحشرية باقسامها الهامة المختلفة كلورينية وفوسفورية وكارباماتية وهكذا ثم المبيدات الفطرية وبعدها مبيدات الحشائش ثم مبيدات الاكاروسات والقوارض وغيرها. سوف يكون التناول سريعا ولمجرد التذكرة والوقوف علي الجهد المضني وتواصل البحوث والتطوير.

أولا : تخليق المبيدات الحشرية Synthesis of Insecticides:

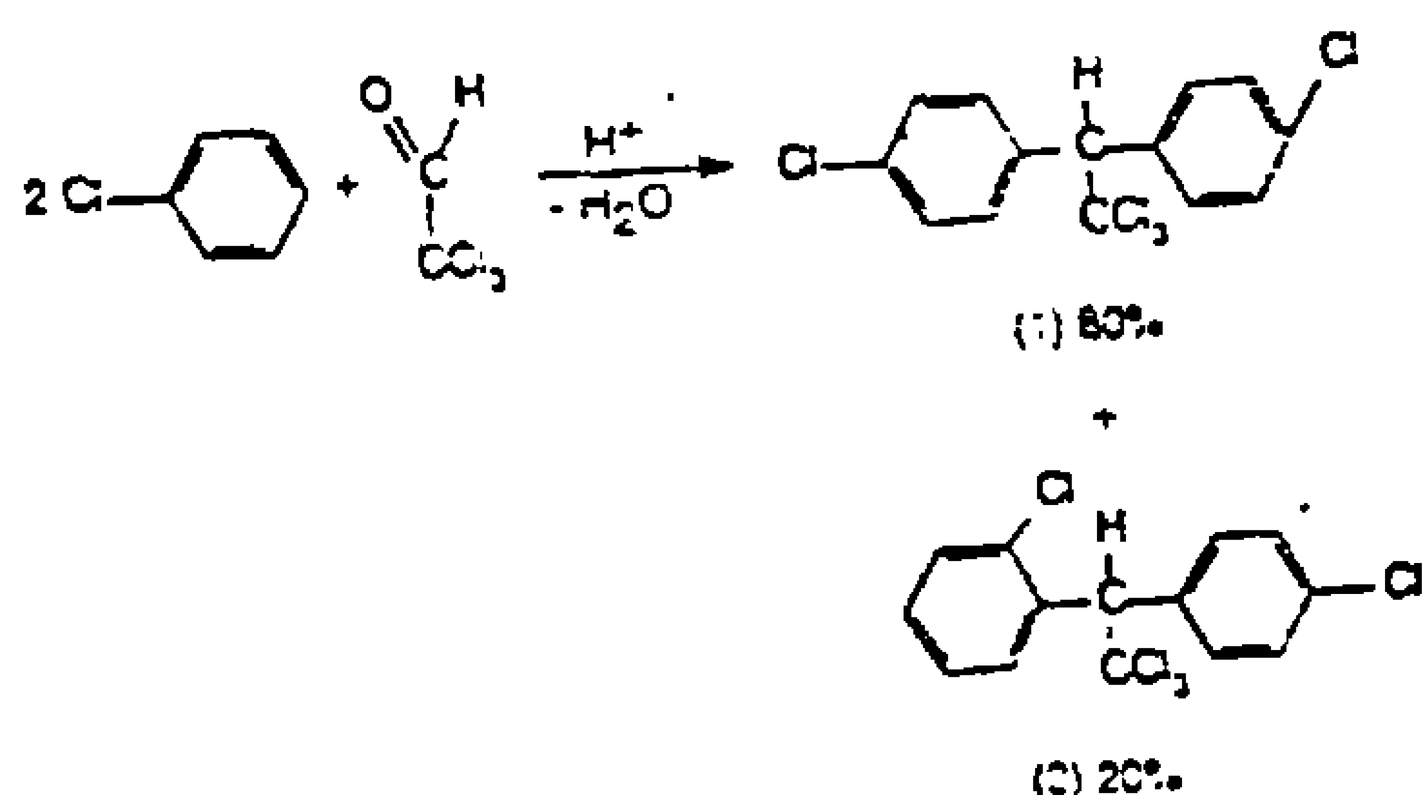
لقد تم تعريف المبيدات الحشرية علي انها أي مادة كيميائية او مخلوط من مواد تستهدف ضح او قتل او طرد او مكافحة الحشرات. تقسم المبيدات الحشرية تبعا لاقسام ثلاثة هي الطبيعة الكيميائية (غير عضوية – عضوية – من اصل نباتي) او تبعا لطريقة الدخول الي جسم الحشرة (مبيدات معدية – سموم ملامسة – مدخنات – مبيدات جهازية) او تبعا لكيفية الفعل (سموم طبيعية – مساحيق خاملة – زيوت معدنية ثقيلة – سموم بروتوبلازمية – سموم تنفسية – سموم عصبية). في هذا المقام اود التذكرة بان

المبيدات الجهازية الخطيرة التي تمتص بسرعة وتنتقل للاجزاء المختلفة من النباتات وبكميات قاتلة للحشرات التي تتغذي علي هذه النباتات ومنها الفورات والالديكارب والكاربوفيوران. تنتقل هذه المبيدات في معظمها خلال اوعية الخشب فقط. لكي يكون المركب جهازي يجب ان يحقق ذوبانية كافية في الماء ويكون له مقدرة علي النفاذ في النباتات خلال الجذور او السيقان او الاوراق. لقد قسم Repper المبيدات الجهازية الي ثلاثة اقسام وهي : الجهازية الثابتة stable systemics وهي التي لا تمثل في النظام مثل السلينيوم والصوديوم فلوروسليكات ، مبيدات جهازية تتحلل داخليا Endolytic حيث يمثل المركب السام ٩٨% من الصورة الاصلية التي تمتص علي الحشرات مثل الشرادان ، المجموعة الثالثة هي الجهازية الداخلية الاكثر سمية Endometatoxic حيث تتحول المركبات السامة الي صورة اكثر سمية مثل السيستوكس والميتاسيستوكس. هناك تقسيم اخر للمبيدات الحشرية يعتمد علي كيفية احداث الفعل كما ذكر اعلاه. سوف نتناول اهم اقسام المبيدات الحشرية :

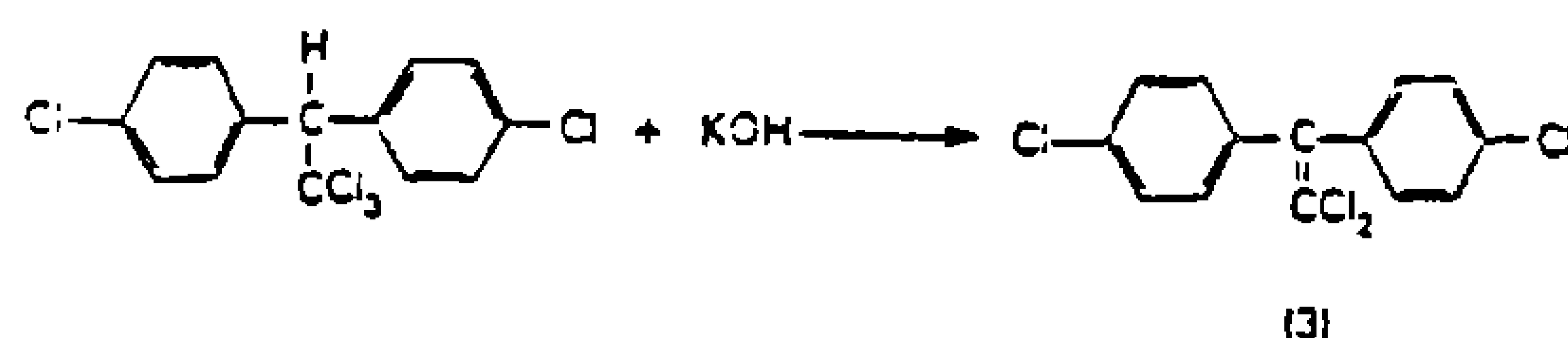
❖ المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية **Organochlorine insecticides:**

- **DDT (1,1,1,-trichloro,2,2-di(p-chlorophenyl) ethane)**

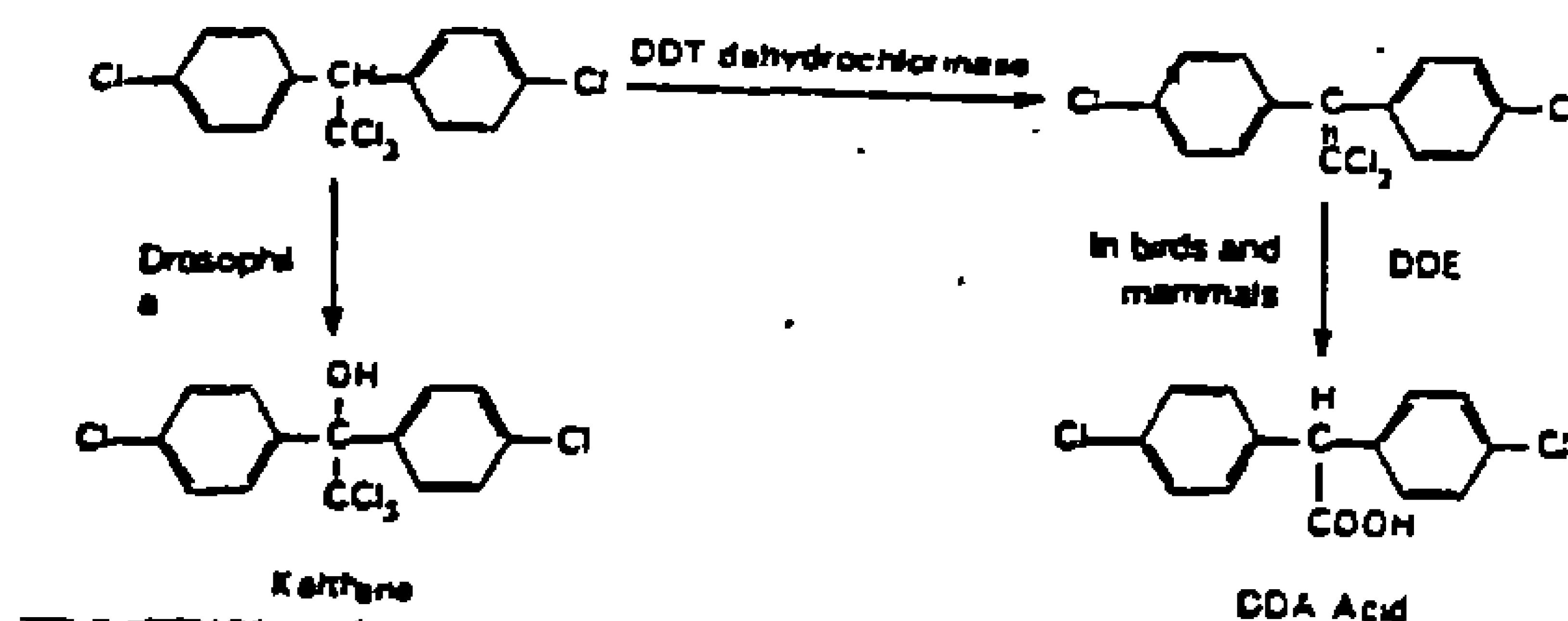
لقد اكتشف المركب لاول مرة بواسطة Zeidler (١٨٧٤) ولكن صفاتة الابادية ضد الحشرات اكتشفت بواسطة Paul Muller في شركة جيجي السويسرية عام ١٩٣٩



يجهز الددت بواسطة تكثيف الكلورال والكلوروبنزين في وجود زيادة من حامض الكبريتيك. المركب الخام يتكون من ٨٠% من البارا-بارا-ددت المطلوب مع ما يقارب ٢٠% من مشابة الاورثويوبارا واثار من مشابهة اورثو اورثو. البارا-بارا هو فقط الفعال ضد الحشرات ويمكن الحصول علي البارا-بارا ددت النقي بواسطة اعادة التبلور من الايثانول. يتحول الددت الي DDE وهو ٢,٢-بيس (بارا-كلوروفينيل) اثيلين.

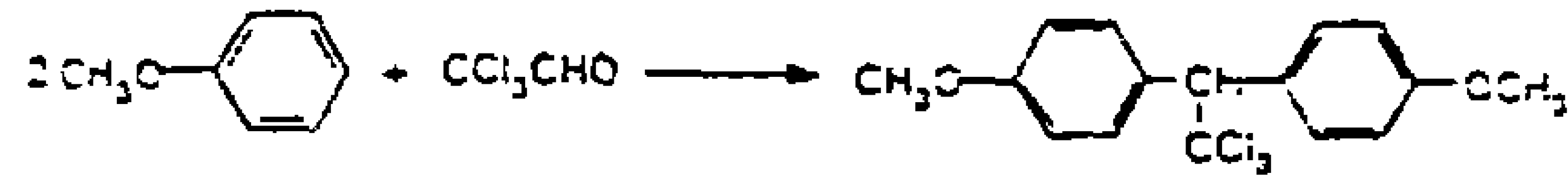


لقد اظهرت دراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية ان جزء الددت يجب ان يحدث فيه احلال في الوضع بارا-بارا بهالوجين او مجاميع او الكوكسي قصيرة السلسلة. احلال الكلور بواسطة الايدروجين او البروم او اليود او الايدروكربونات الكبيرة او ن يد٢ ، ن أ٢ ، ك أ أ يد ، ك ن ، لان كب تنقص من الفاعلية عن الددت الاصلي. الاحلال بواسطة الكلور او C2H5- او OCH3-CH3 - لم تنقص الفعل الابادي علي الحشرات ولكنها قللت من السمية علي الثدييات. احلال كلور المجموعة CCl3 بواسطة الكلور او البروم او الالكيل انقص الفاعلية. اذا تم احلال الايدروجين في CH-CCl3 بواسطة OH لا يكون هناك أي تاثير ابادي علي الحشرات ولكن يصبح للمركب الناتج تاثير علي الاكاروسات. اذا تم احلال CCl3 بواسطة CHCl2 او CH(NI2) او CH3 او C(CH3) تتناقص الفاعلية علي النحو التالي: CCl3>CHCl2>CH(NO2)>CH3>C(CH3)3 الرسم التالي يوضح مسارات تمثيل الددت في الحشرات والطيور والثدييات



- **Methoxychlor (1,1,1 trichloro-2,2,-bis (p-methoxy phenyl) ethane**

يجهز بمحصولية جيدة بتكثيف الاينسول والكلورال في وجود حامض الكبريتيك



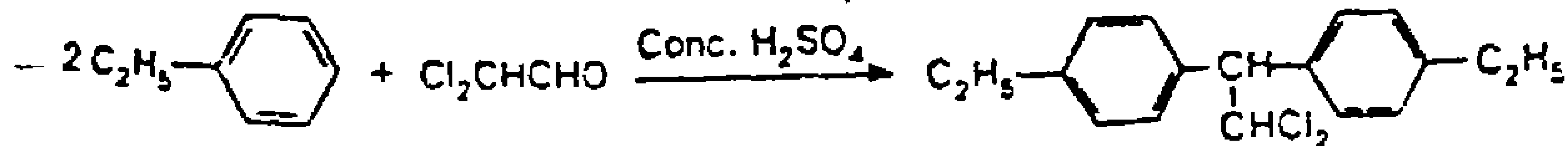
- **DDD(1,1-dichloro-2,2, bis(p-chlorophenyl ethane)**

يعرف كذلك TDE ويجهز بواسطة تكثيف الكلوروبنزين مع الدايكلورو اسيتالدهيد



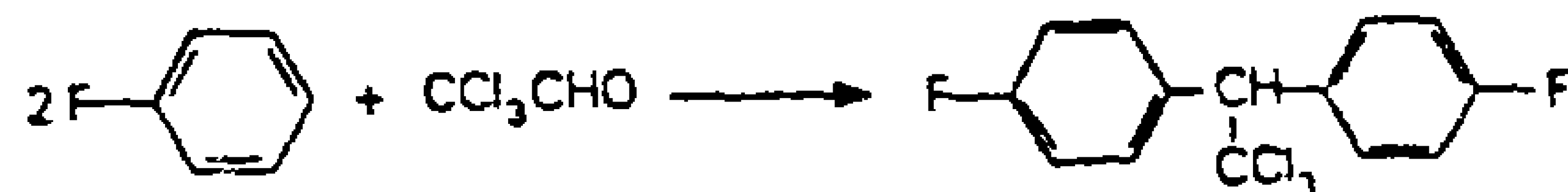
- **Perthane (1,1,-dichloro-2,2 (bis (ethyl phenyl) ethane)**

يتم انتاج المركب بواسطة تكثيف الدايكلورواسيتالدهيد مع الاثيل بنزين في وجود حامض الكبريتيك المركز



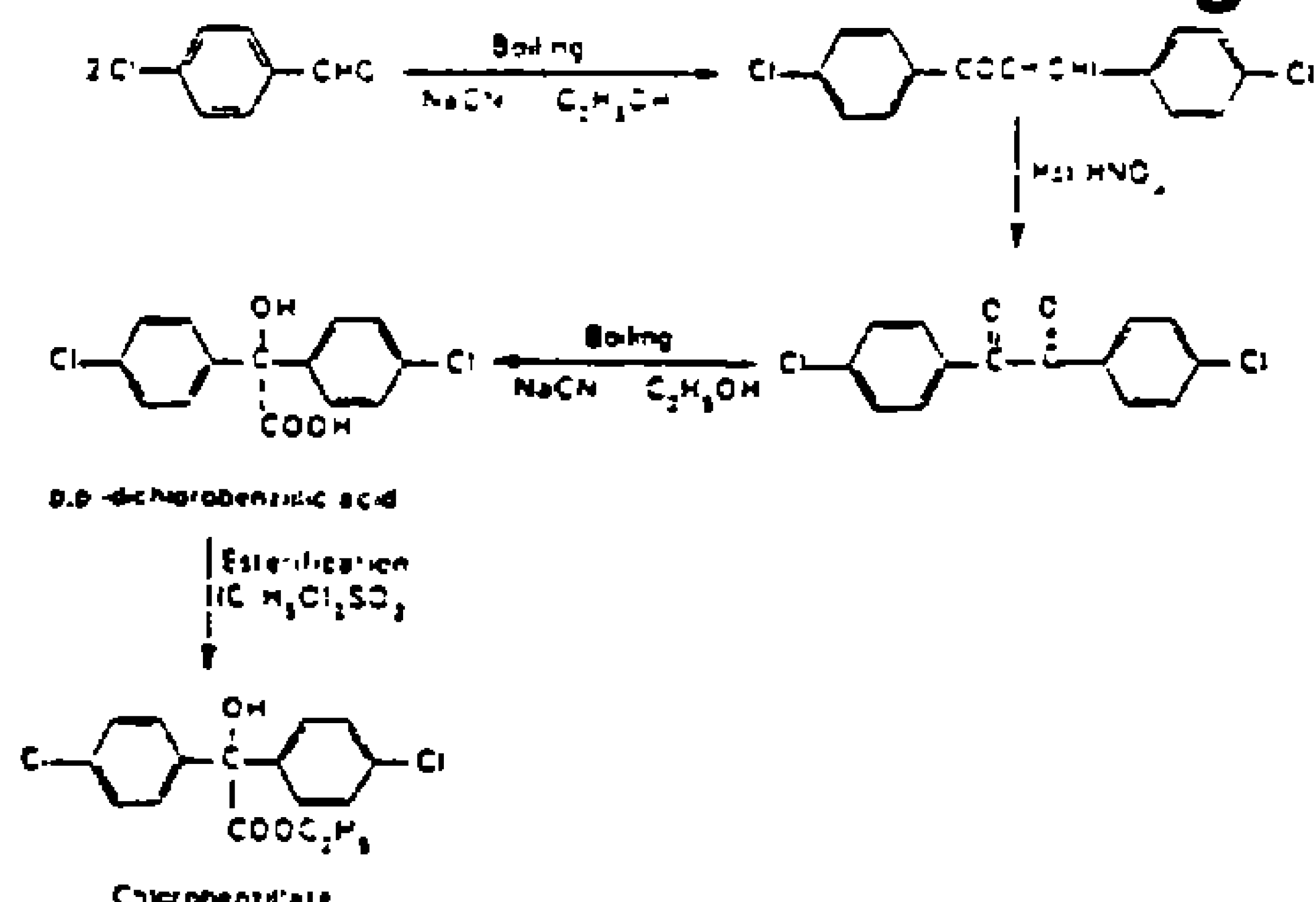
- **DFDT (1,1,1-trichloro,2,2-bis (fluorophenyl) Ethane**

يجهز بمعاملة الفلوروبنزين مع الكلورال



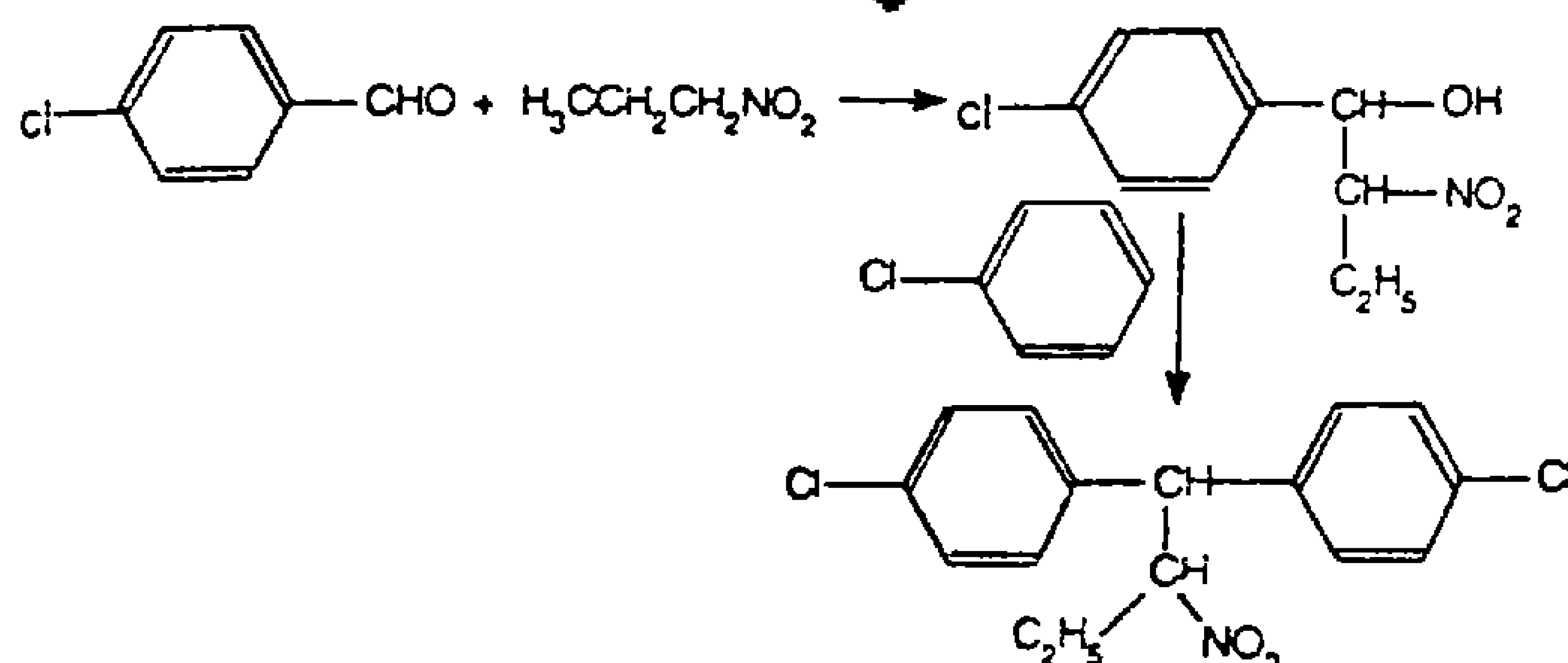
- **Chlorobenzilate (2-hydroxy 2,2-bis (p-chloro phenyl) ethyl acetate)**

يجهز من البارا كلورو بنزالدهيد من خلال تكثيف البنزوين



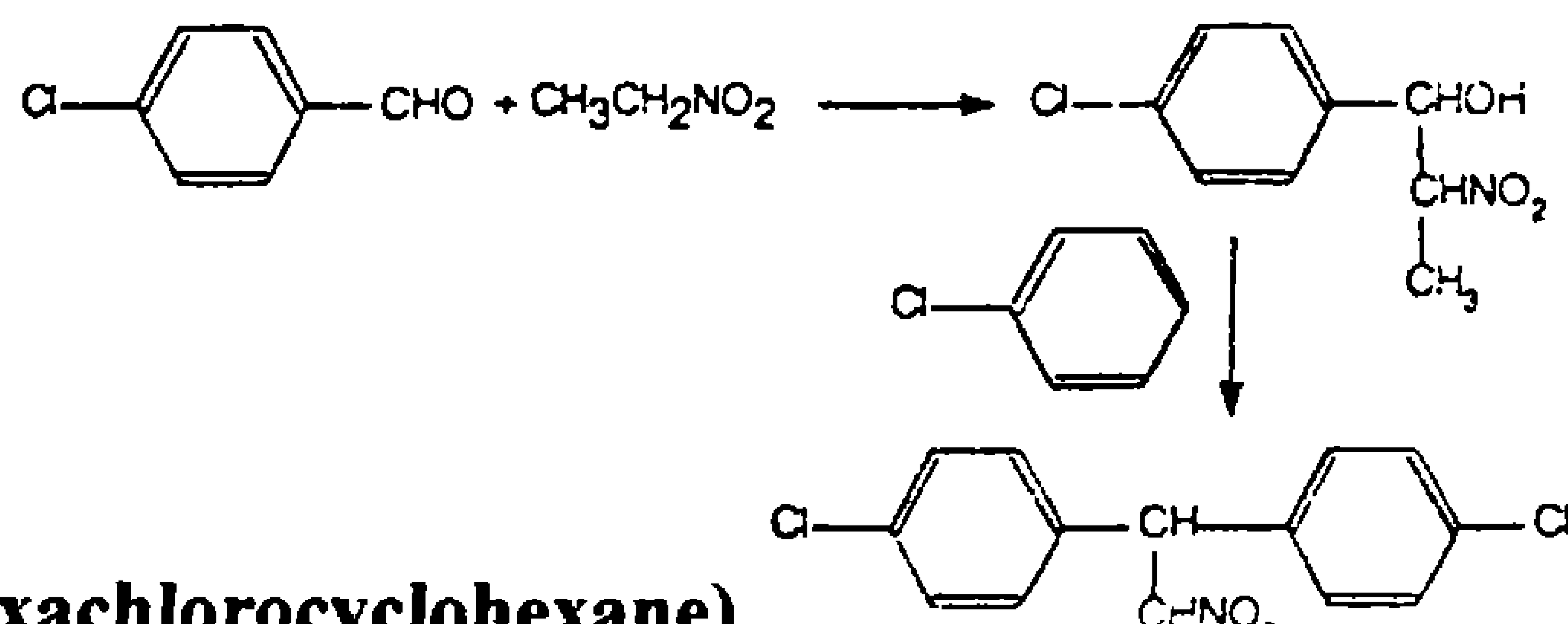
- **Dilan**

الديلان مخلوط من البيولان ١,١-(٢-نيتروبيوتيليدين) بيس - (٤-كلوروبنزين) والبرولان (١,١-(٢-نيتروبروبيليدين) بيس (٤-كلوروبنزين). يجهز البيولان بواسطة اضافة النيتروبروبان الي ٤-كلوروبنزالدهيد للحصول علي الكاربينول والتي يمكن ان تكثف مع الكلوروبنزين للحصول علي البيولان.



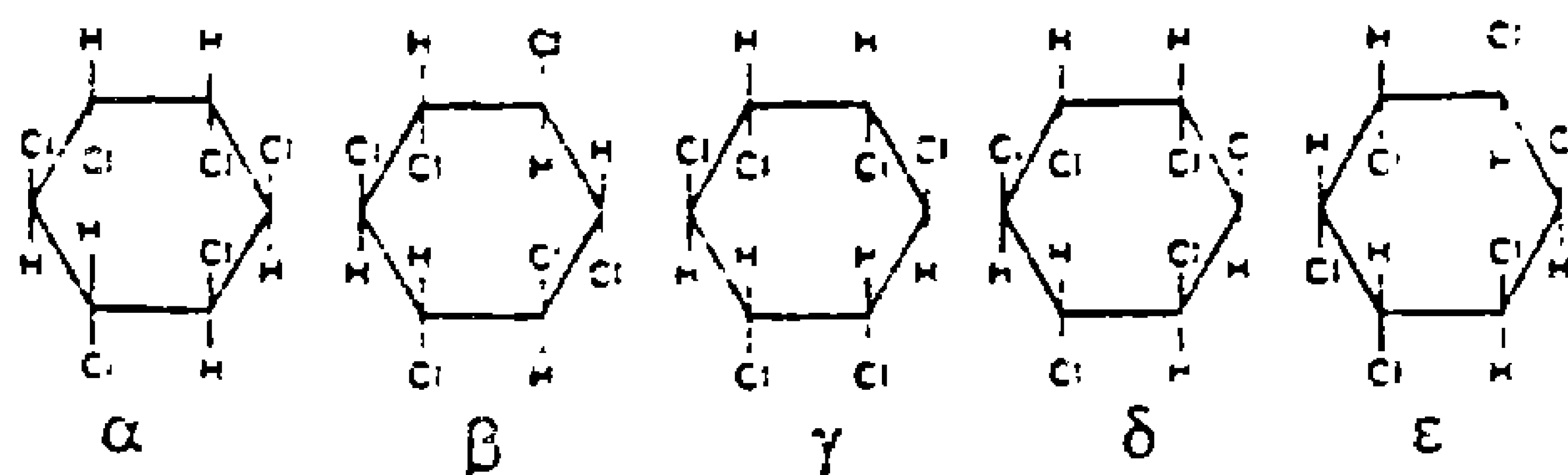
- **Prolan**

يجهز بواسطة معاملة النيتروائيان مع ٤-كلوروبنزين الدهيد للحصول علي كاربينول الذي يتكثف مع الكلوروبنزين للحصول علي برولان



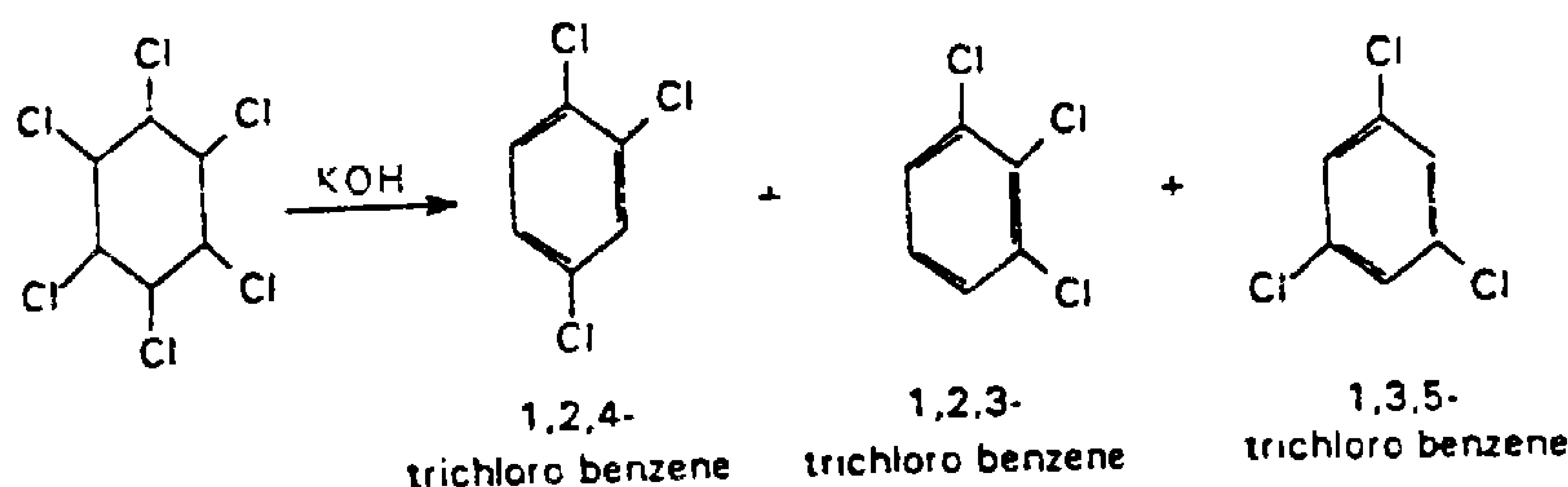
- **HCH (Hexachlorocyclohexane)**

يجهز بواسطة معاملة البنزين مع الكلورين تحت الاشعة فوق البنفسجية دون عامل مساعد HCH يمكن ان يوجد في ثمانية مشابهات فراغية يوجد منها خمسة في المنتج. تجري الكلورة في زيادة من كلوريد الميثيلين. في كلورة البنزين



يتحصل علي خليط من مشابهات HCH بالمحتويات التالية:

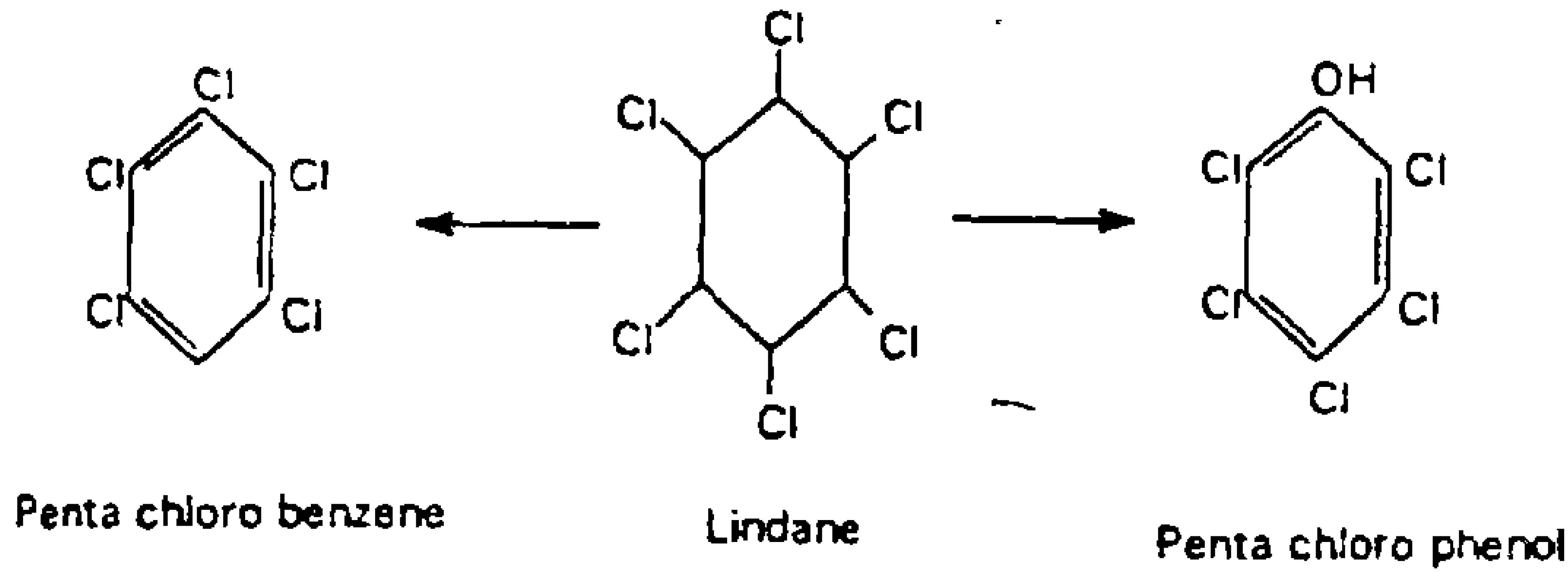
المشابة α (٥٣,٧%)، المشابة بيتا β (٣-١٤%)، المشابة جاما (١١-١٨%)، المشابة دلتا δ (٦-١٠%)، المشابة ايبسيلون E (٣-٥%)، هبتا كلوروسيكلوهكسان (٣-٤%)، اوكتاكلوروسيكلوهكسان (٠,٥-١%)، مركبات زيتية (٠,٣-٣%). المشابة جاما له فعل ابادي عالي علي الحشرات ويتحصل عليه من الخام بالاستخلاص مع الميثانول الساخن متبوعا ببلورة للفصل للحصول علي المشابة جاما النقي حيث ان المشابهات الفا وبيتا غير ذائبة في الميثانول.جاما HCH- (لندين) له فعل مدخن ولكن ليس مثل الددت لان له ضغط تجاري علي ٩×١٠$^{-٦}$ ملليمتر زئبق علي درجة ٢٠٠^{o}م عن الددت (٢×١٠$^{-١}$ ملليتر زئبق). يتكسر HCH مع القلويات في الكحول ويكون ثلاثة جزيئات HCl معطيا تراي كلوروبنزين



المركب الاساسي في التفاعل هو ١و٢و٤-ترايكلوروبنزين

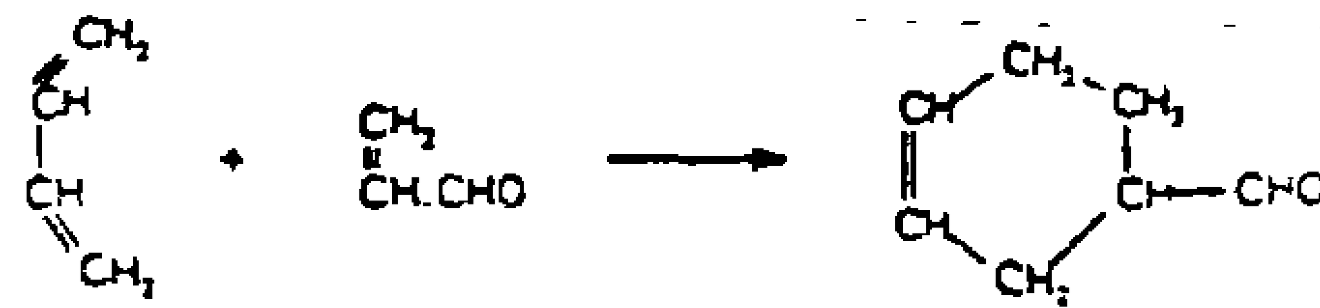
عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية لمبيد HCH وجد ان مشابهة الجاما له فعل ابادي ضد الحشرات وهي حوالي ٥٠-١٠,٠٠٠ مرة اكثر سمية عن مشابهات الالفا والبيتا. اذا تم احلال الكلور في مبيد HCH بواسطة الكلور والبروم واليود

والميثيل والميثوكسي تقل الفاعلية عن الجاما HCH. وجد ان وجود ٦ ذرات كلورين ضرورية لاحداث الفاعلية. يحدث تمثيل لمبيد HCH في النباتات علي النحو التالي:

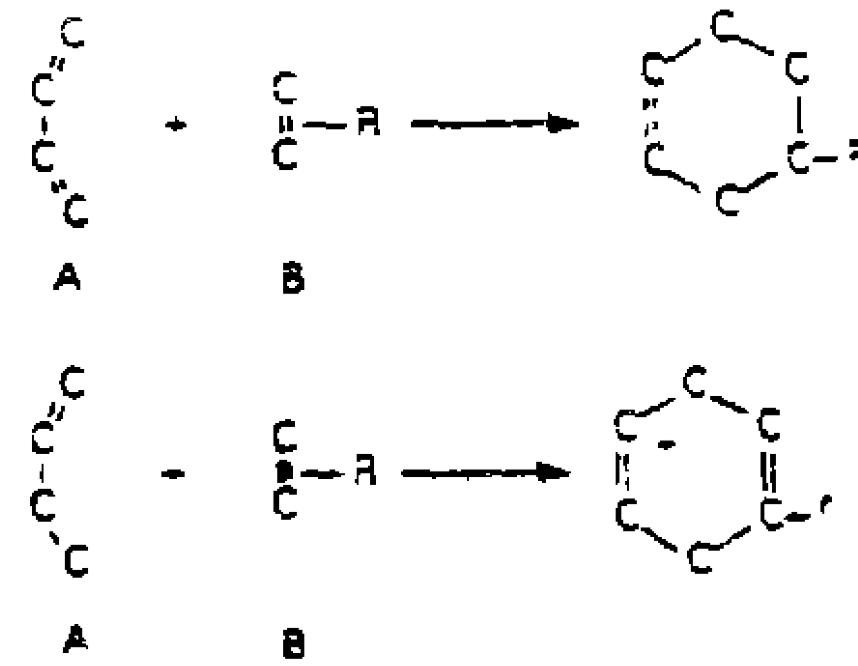


☒ المبيدات الحشرية من مجموعة السيكلوداييين
The cyclodiene group insecticides

معظم مركبات هذه المجموعة تجهز من خلال تفاعل Diel's – Alder. من الامثلة البسيطة للتفاعل ما يتمثل في اضافة الي الدايين المرتبط بمركب الايثيلينيك والذي فيه الرابطة الزوجية مجاورة لمجموعة الكاربونيل مثل البيوتاديين المدمج مع اكرالدهيد لتكوين التتراهيدرو بنزالدهيد



بوجة عام فان تخليق الدايين diene تكون من النوع التالي:

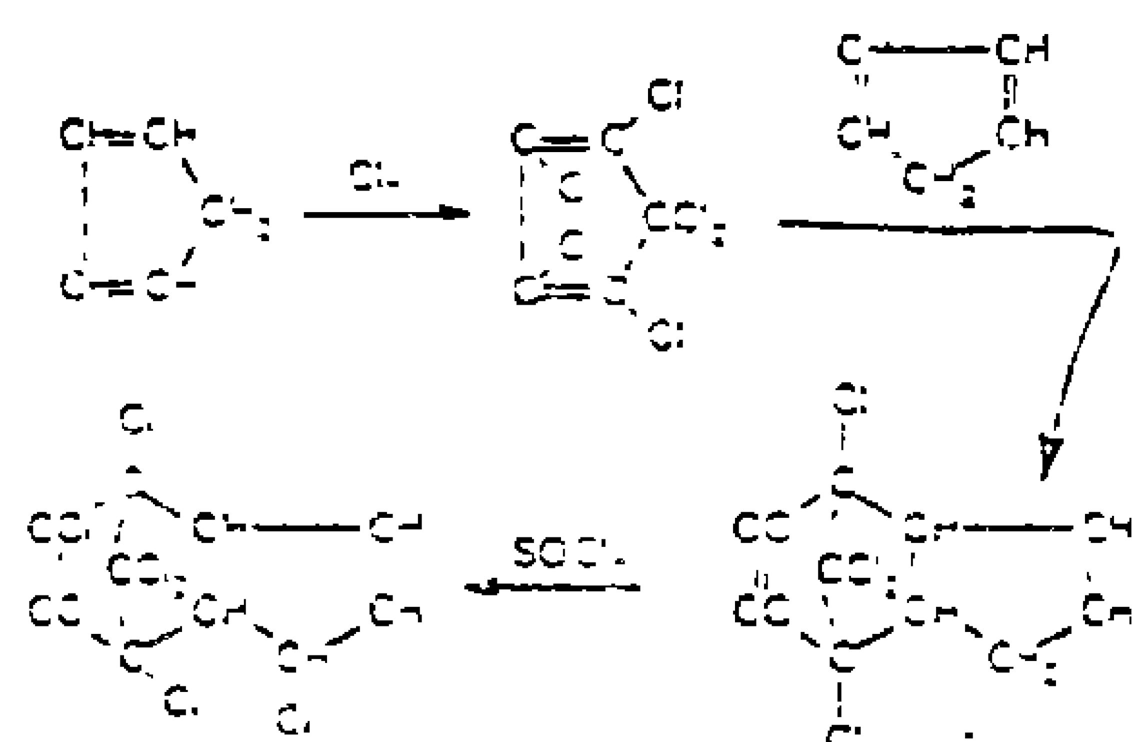


A= دايين B= dienophile R= مجموعة تحتوي علي الكربونيل

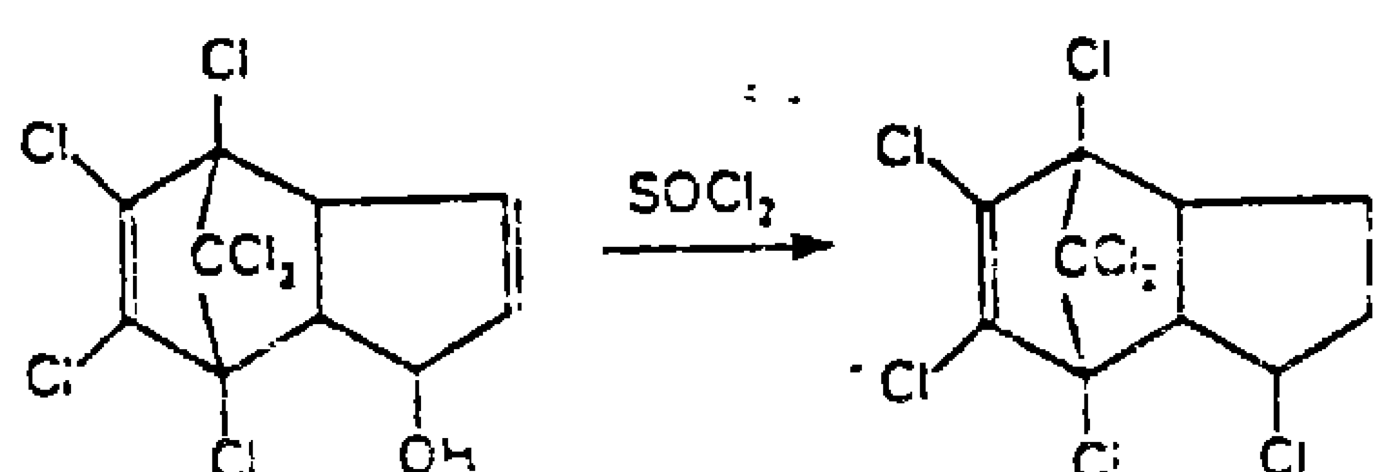
تتميز المبيدات الحشرية الحلقية بانها ذات تراكيب متعددة الحلقات Polycycli، مركبات متعددة الكلور، تحتوي علي كوبري الميثيلين، يعتمد تحضيرها علي تفاعل دايلز-الدر، تقاوم فعل القلويات فيما عدا الكلوردين والتوكسافين تتحلل مائيا بالقلويات.

☒ Heptachlor (1,4,5,6,7,8,8,heptachloro-3a, 4,7,7,a tetrahydro-1,7-methanoindene)

يجهز الهبتاكلور بكلورة الكلوردين مع السلفيوريل كلوريد. يجهز الكلوردين بواسطة تفاعل الهكساكلوروسيكلو بنتاديين مع السيكلو بنتادابن

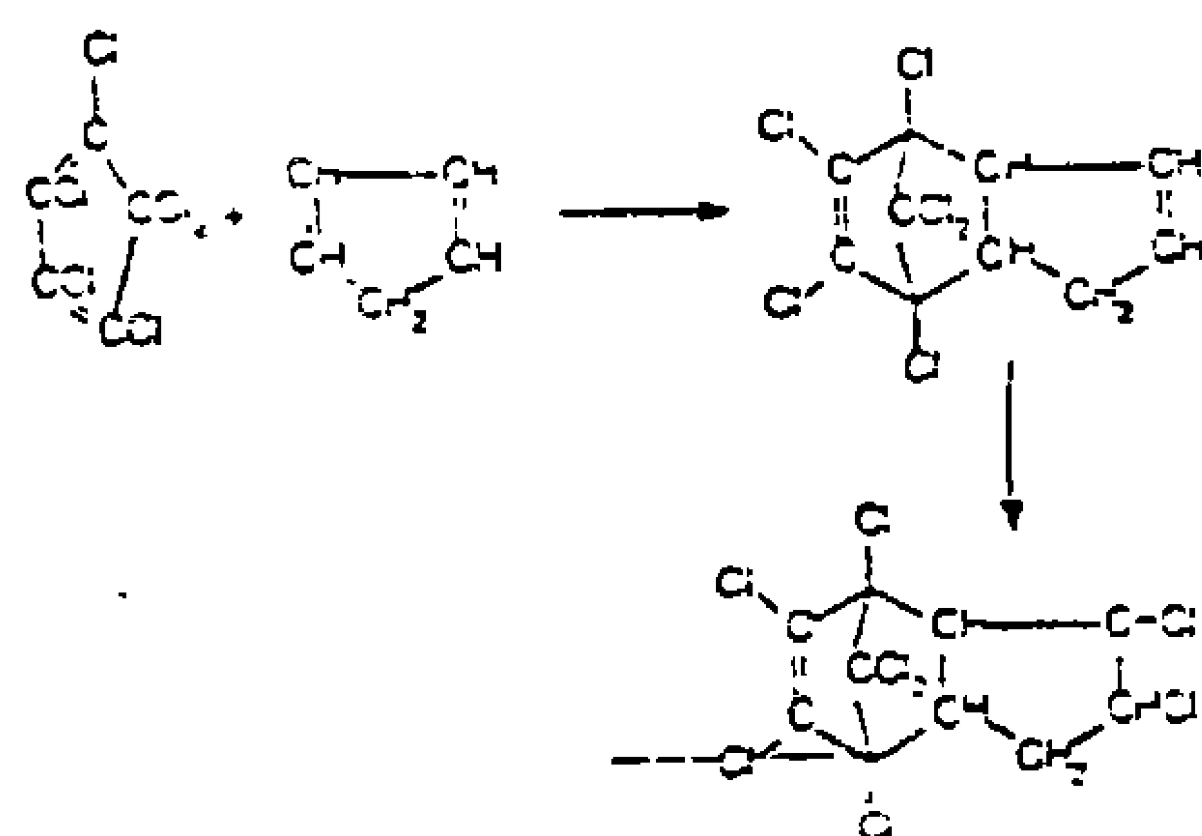


يمكن الحصول علي الهبتاكلور ايضا وبمحصولية عالية بواسطة فعل كلوريد الثيونيل مع الهيدروكسي كلوردين. الهبتاكلور ثابت في الاراضي القلوية ويستخدم في مكافحة افات التربة.



☒ Chlordane 1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methano-lH-indene

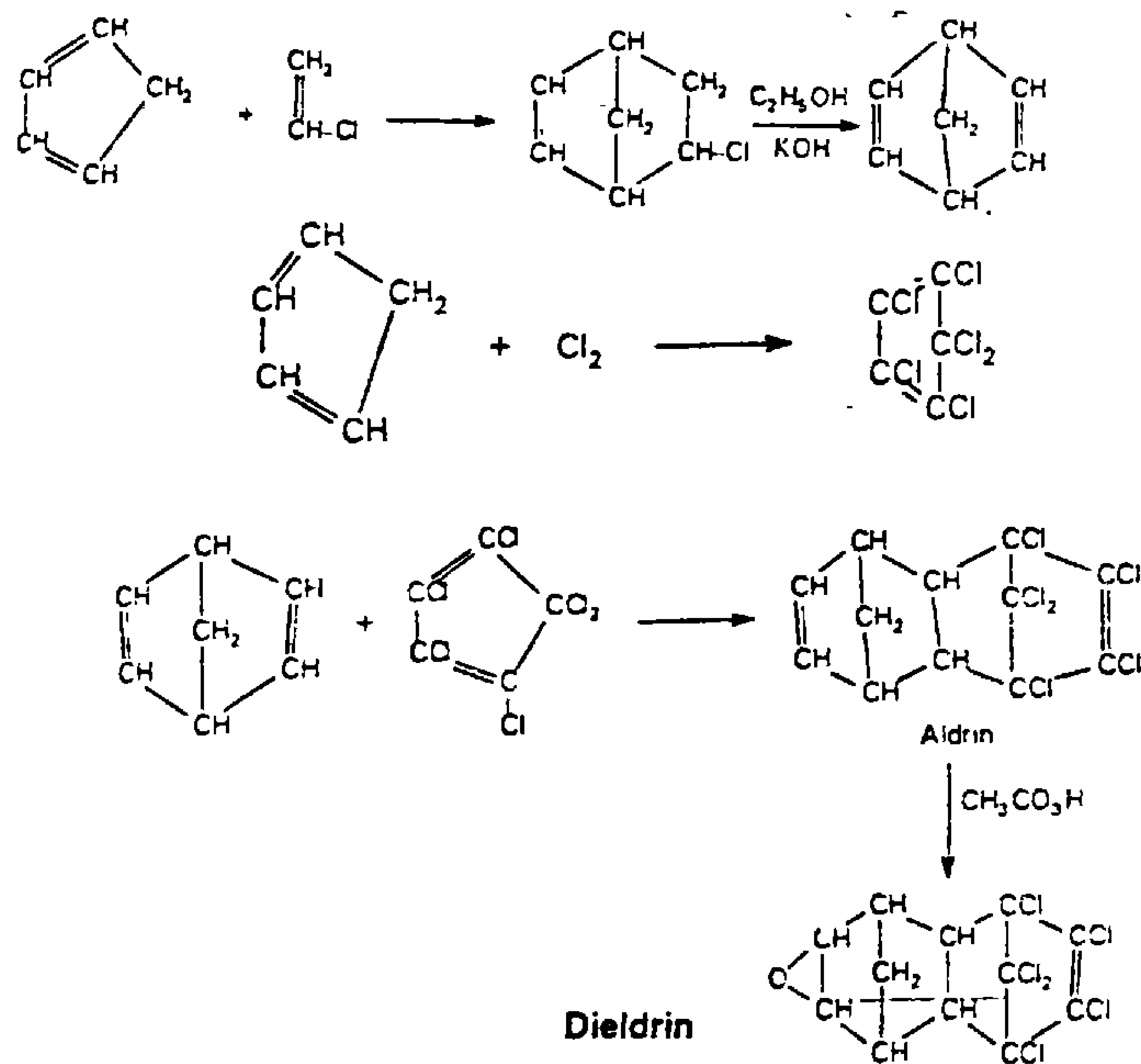
يجهز الكلوردان بمعاملة هكساكلورو سيكلو بنتادايين مع سيكلوبنتا دبين للحصول علي الكلوردين chlordane الذي يتحول الي كلوردان chlordane بواسطة المعاملة برابع كلوريد الكربون او مع السلفوريل كلوريد في وجود كلوريد الحديد



☒ **Aldrin and Dieldrin :**

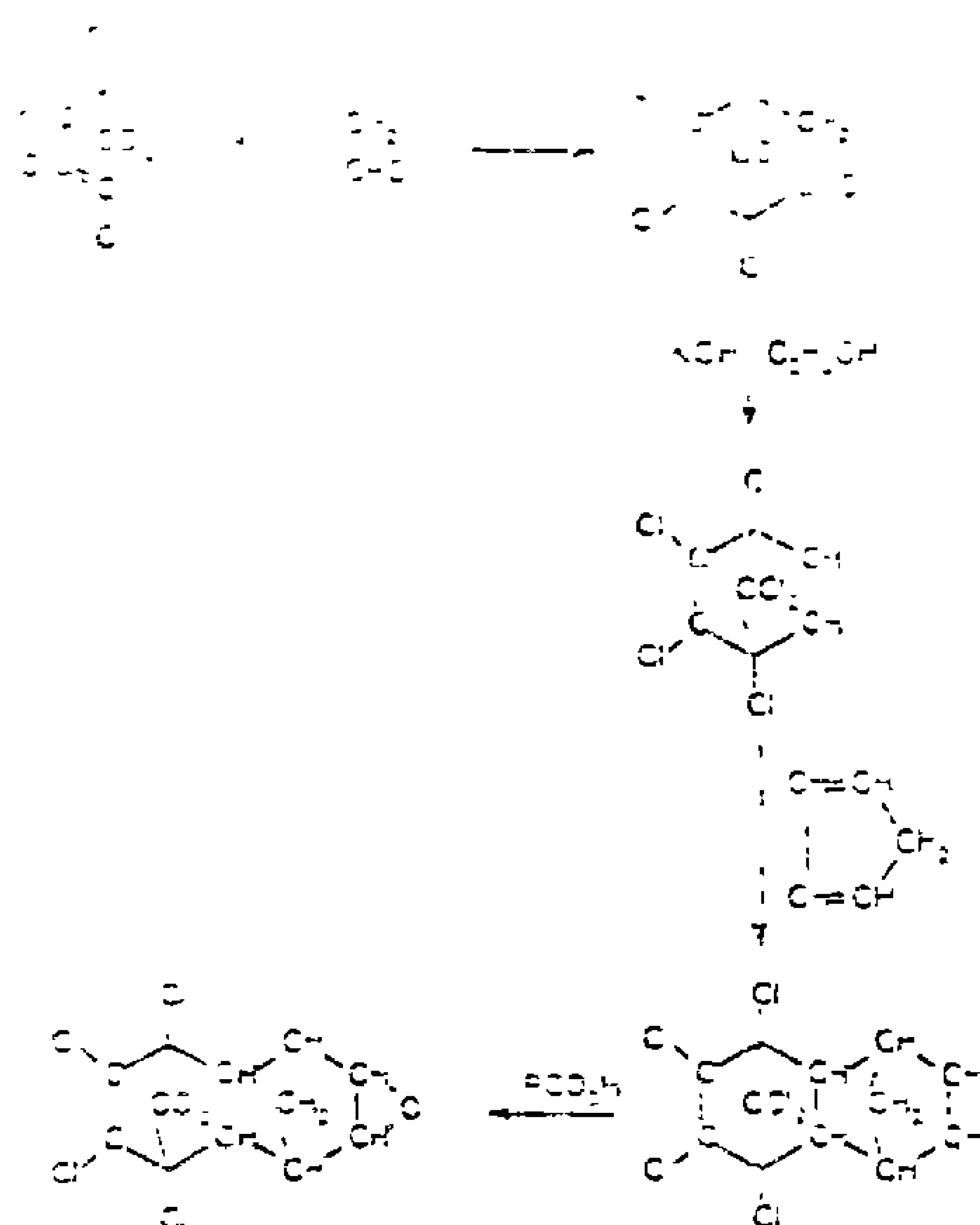
Aldrin ((1,2,3,4,10,10 hexachloro)-(1,4,4a, 5,8,8a hexahydro) – (1,4-endo, exo -5,8)- dimethano naphthalene).

يحضر من تفاعل هكساكلوروسيكلو بنتادايين مع زيادة من ثنائية الحلقة (٢و٢و١)- هبتادايين-٢,٥ علي درجة ١٠٠°م. الباي سيكلو (٢و٢و١) - هبتادايين ٢,٥ يتحصل عليه بواسطة فعل سيكلوبنتادايين والفينيل كلوريد متبوعا بالمعاملة مع ايدروكسيد الصوديوم. الاكسدة الفائقة للالدرين تعطي ديلدرين Dieldrin, 1,2,3,4,10,10- hexachloro,6,7 epoxy, 1,4,4a, 5,6,7,8,8a- octahydro-1,4-endo, exo-5,8-dimethanonapthalene



☒ **Endrin (1,2,3,4,10,10 hexachlor-6, 7-epoxy-1,4,4a, 5,6,7,8,8a, octahydro, 14,5,8, endo-dimethano naphthalene.)**

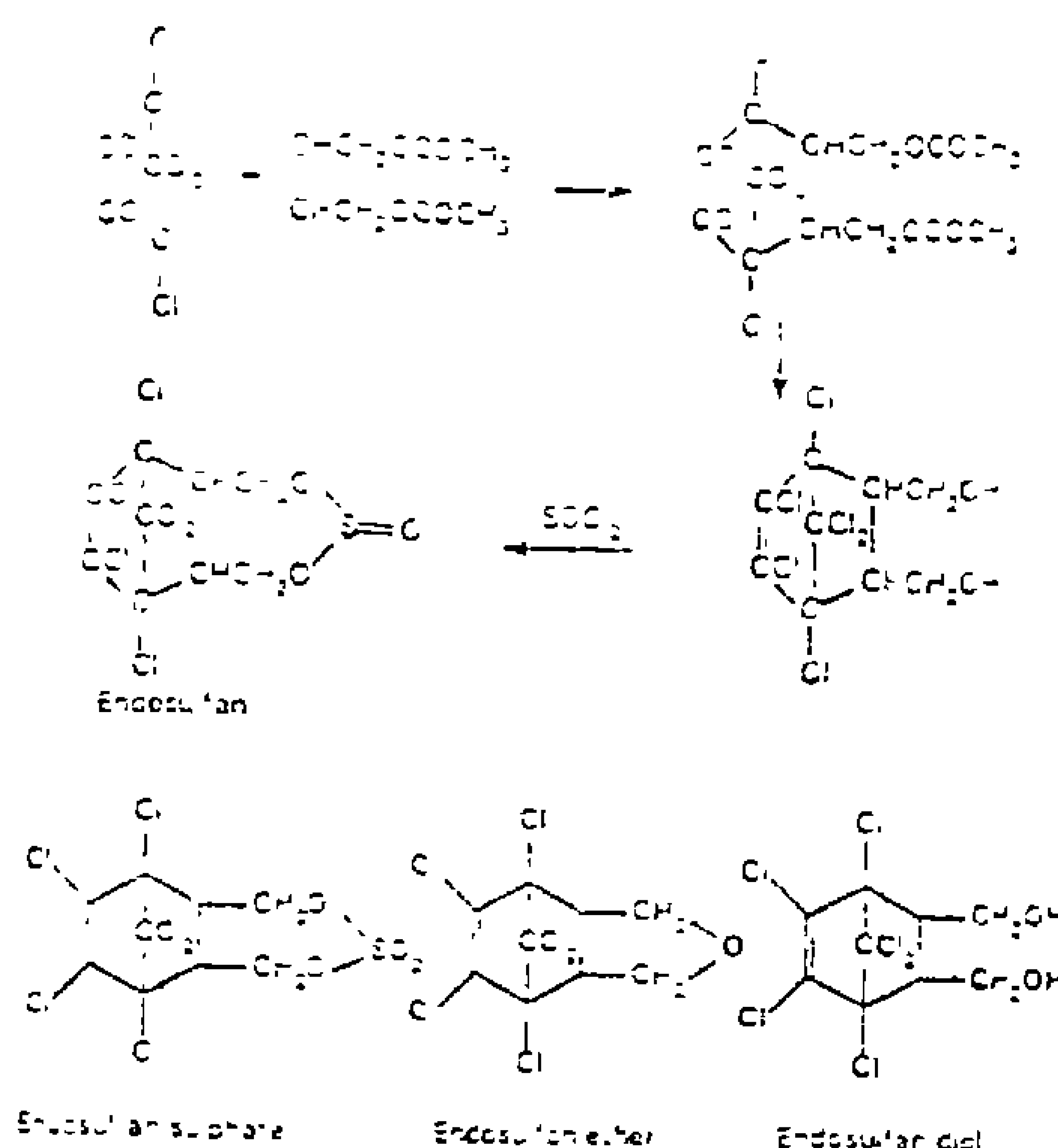
يجهز الاندرين باكسدة الايزودرين مع فوق اكسيد الايدروجين في حمض الخليك



☒ Endosulfan (6,7,8,9,10,10-hexachloro-1,5,5a,6,9,9a-hexahydro 6,9 methano-2,4,3-benzodioxathiepin-3-oxide)

يجهز الاندوسلفان بمعاملة كحول الاندوسلفان مع الثيونيل كلوريد. كحول الاندوسلفان يجهز بمعاملة بيوتين-٢-ديول-٤,١-داي اسيتات مع الهكساكلوروسيكلو بنتاديين في محلول الزيلين وما يستطيع ذلك من تحلل مائي في الوسط الحامضي. المادة التجارية تتكون من اربعة اجزاء من α-اندوسلفان وجزء واحد من البيتا-اندوسلفان. المركب يتحول ببطئ مع درجات الحرارة العالية الي كبريتات اندوسلفان. في النباتات يتحول الي اندوسلفان ايثير، اندوسلفان سلفات، اندوسلفان كحولي. دراسات العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية اظهرت ان زيادة عدد ذرات الكلورين في الجزئ يزيد من الفاعلية ، اذا تم احلال كل ذرات الكلورين بالبروتين تقل الفاعلية ، اذا تم احلال ذرتين كلورين من حلقات السيكلوبنتاداايين بالفلور تزداد الفاعلية، احلال كلورين حلقة او كوبري الميثانو بواسطة مجموعة OCH3-يقلل الفاعلية، المركبات التي تحتوي علي مركز عديد الكلور مع موقع سالب الكهربية مثل الرابطة الزوجية او ٢١ ، ٥ ، S ، N تكون ذات فاعلية عالية، ترتيب وتناسق الحلقات مثل اندو، اوكسو

او اندو، اندو ذات تاثير ملحوظ علي النشاط الابادي ضد الحشرات، ازالة الروابط الزوجية في الالدرين باضافة مجاميع مختلفة مثل الايدروجين والهالوجين تؤدي الي نقص الفاعلية.



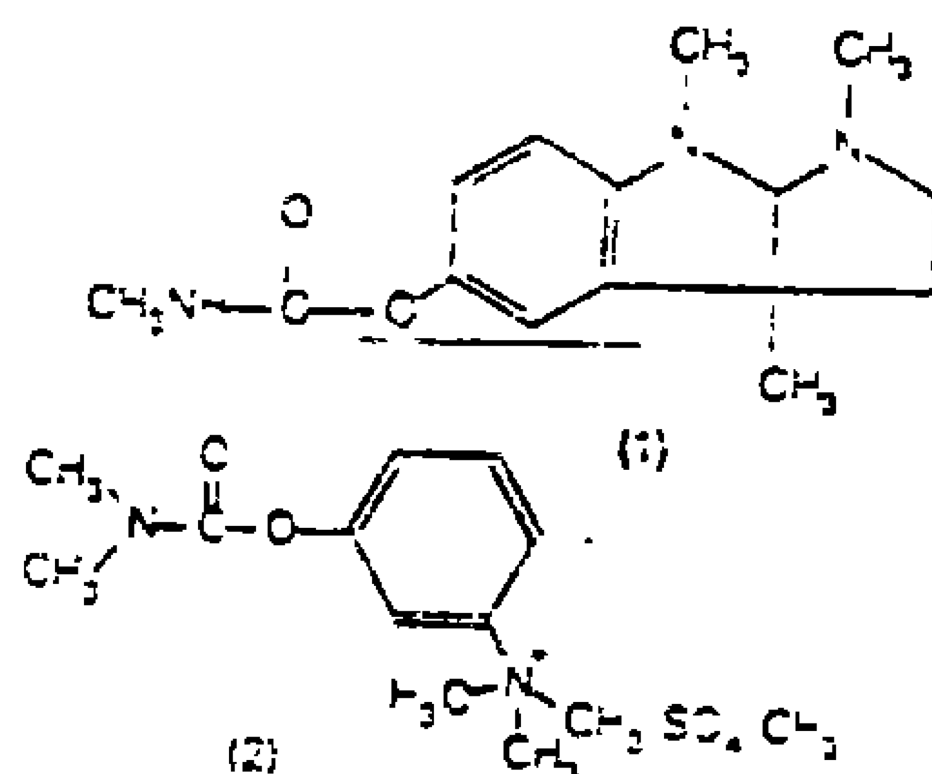
☒ التربينات المكلورة **Chlorinated terpenes**

- التوكسافين **Toxaphene**: يجهز بكلورة الكومفين ثنائي الحلقة للحصول علي ٦٧-٧٠% كلورين. المركب له الصيغة البنائية C10H10Cl8 . LD50= ٦٩ مللجم/كجم.
- الاستوربان **Storbane**: يجهز بكلورة مخلوط الكومفين والبينين كي يحتوي علي ٦٦% كلورين. LD50 علي الفئران عن طريق الفم = ٢٠٠ مللجم/كجم.
- بولي كلوروبيتين **Polychloropinene**: يتحصل علية بواسطة كلورة كلوريد البورنيل كي يحتوي علي ٦٤-٦٧% كلورين. الصيغة البنائية C10H10Cl8.

☒ الكاربامات **Carbamates**:

اساس تركيب كل مركبات الكاربامات هو حامض الكارباميك HO-CO-NH2 وهو الامين الاحادي لثاني اكسيد الكربون. الحمض لا يحدث في الصورة الحرة حيث انه يهدم الي ثاني اكسيد الكربون والامونيا. يمكن تحقيق الثبات في حمض الكارباميك

بتكوين استر الكيل بسيط مثل الايثيل كاربامات. معظم الكرباميت المستخدمة كمبيدات حشرية عبارة عن استرات للمشتقات العطرية والحلقية غير المتجانسة الايدروكسيلية. لقد وجدت هذه الخصائص في المنتج الطبيعي Physostigma r. enenase الذي يحتوي علي الفيسوستجمين (١) والبروستجمين (2) للمركبات الفعالة. تقسم الكرباميت الي ثلاثة مجاميع.

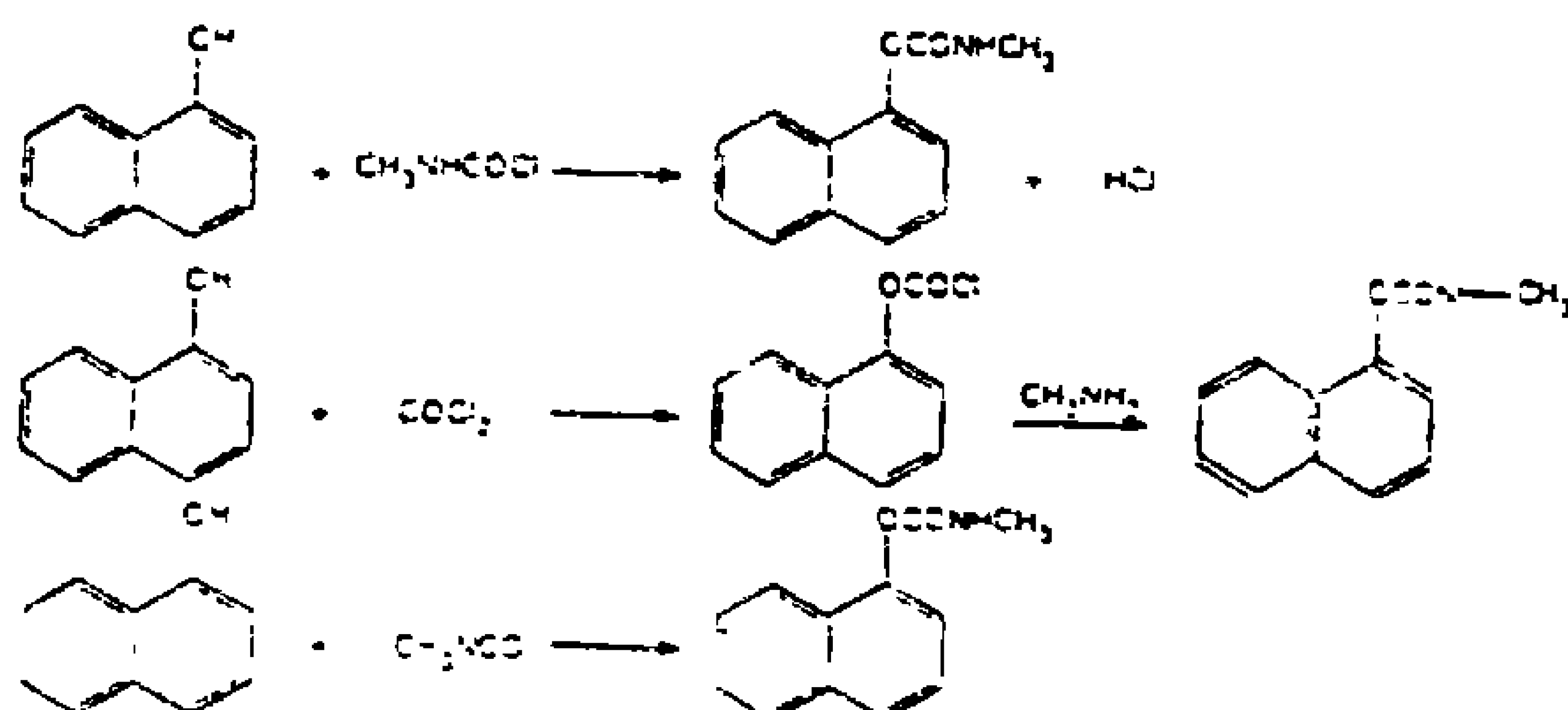


الفينيل كاربامات ، ٢,٢-دايميثيل كاربامات ، اوكسيم كاربامات

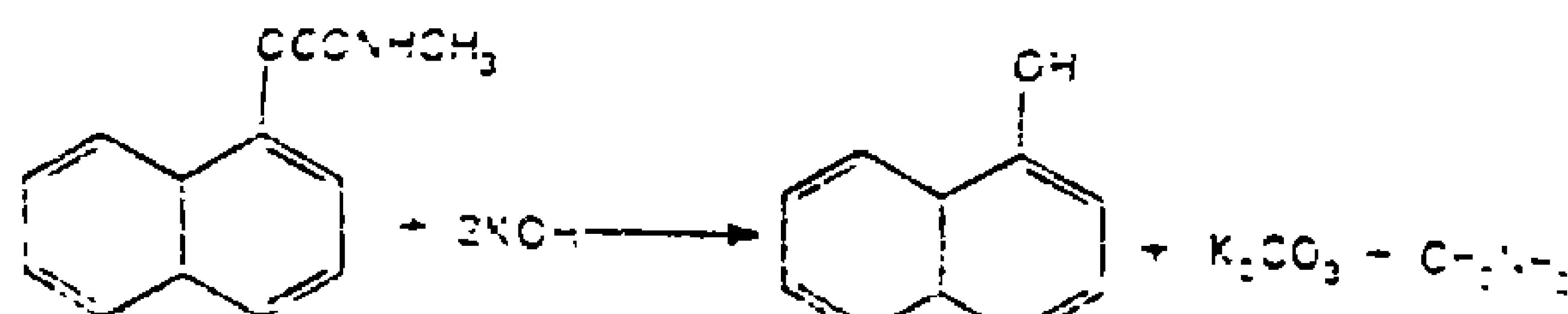
⊠ الفينيل كاربامات :Phenyl carbamates

Carbary: (1-Naphthyl-N-methyl carbamate)

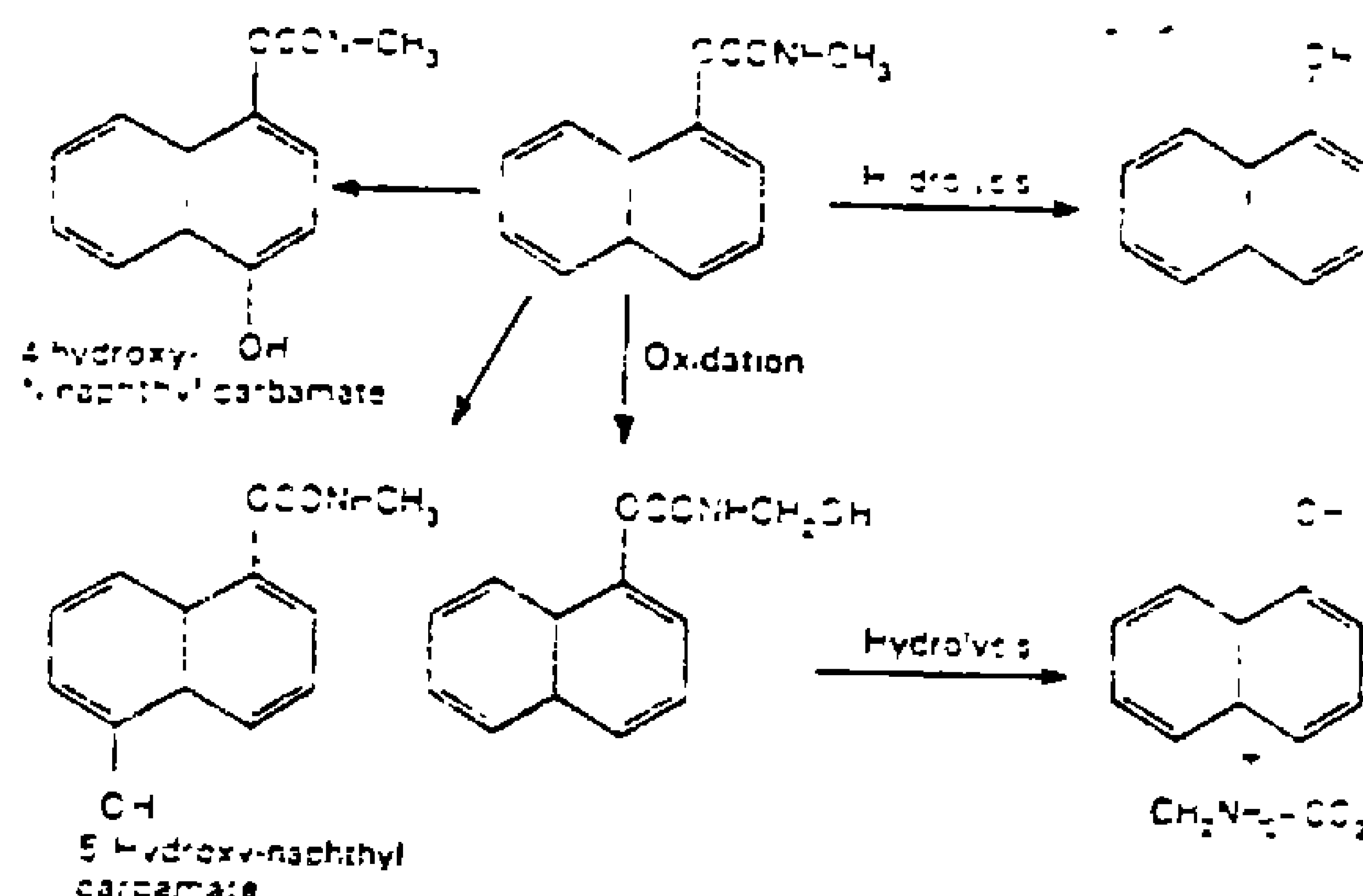
يجهز الكارباريل بتسخين α-نافثول مع ميثيل كاربامويل كلوريد او الفوسجين او الميثيل ايزوسيانات.



المركب قليل الذوبان في الماء لاقل من ٠,١% وهو يتحلل مائيا في الوسط القلوي الي الالفا-نافثول

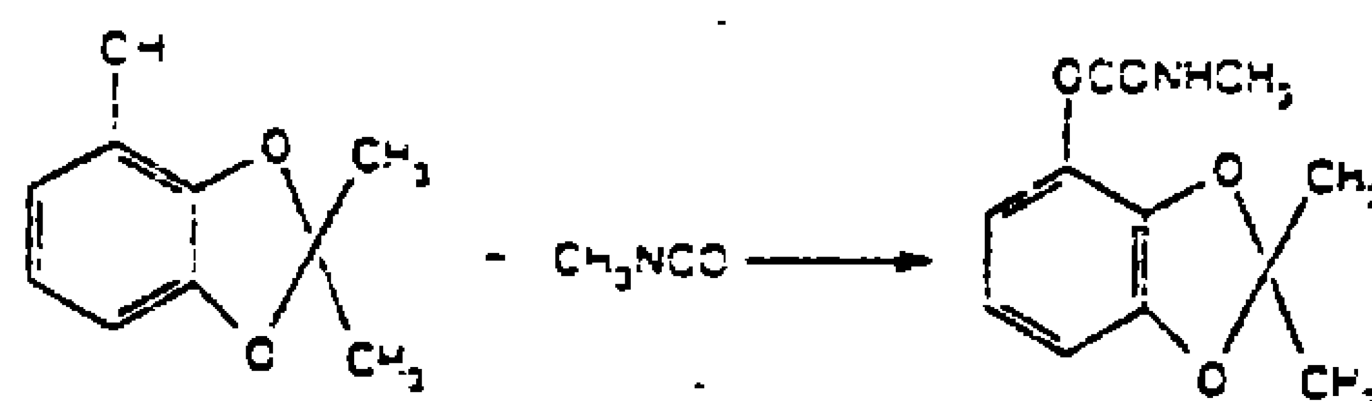


تمثيل الكارباريل في النباتات موضح في الرسم التالي:



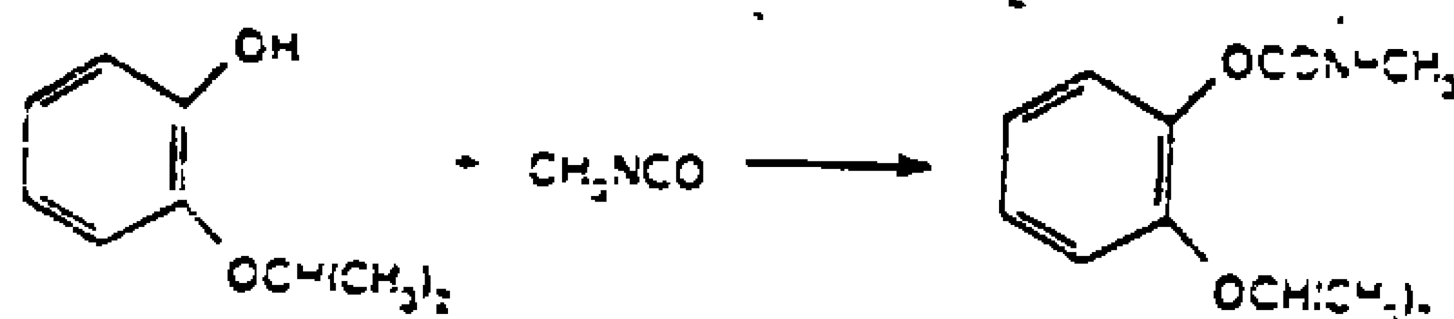
Bendiocarb (2,2-Dimethyl-1.3-benzodioxol-4-yl N- methyl carbamate)

يخلق البنديوكارب بمعاملة ٢,٢-دايميثيل -١,٣-بنزوديوكسول-٤-اول مع ميثيل ايزوسيانات. يتميز المركب باحداثه تاثير صارع سريع علي الحشرات



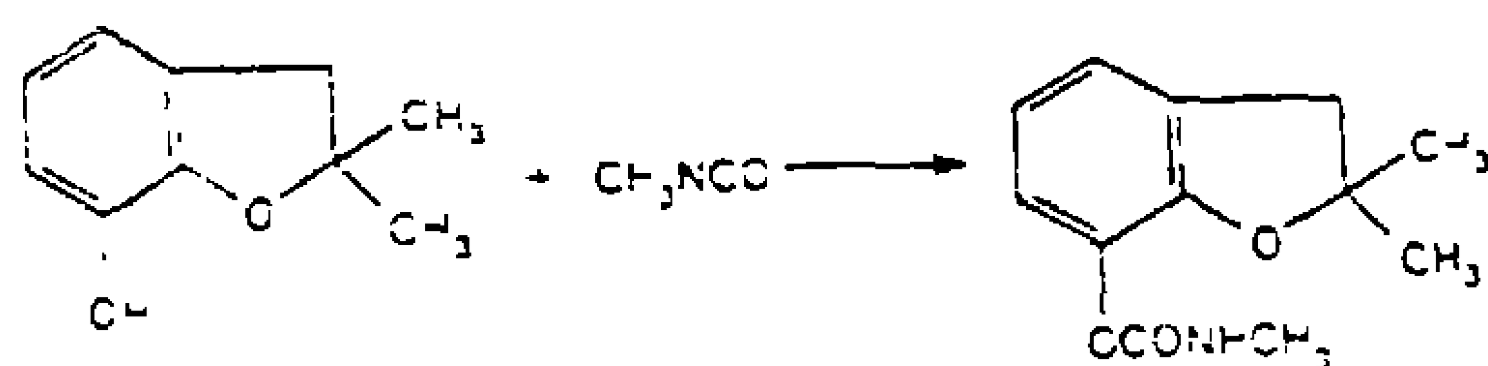
Baygon (2-isopropoxy phenyl-N-methyl carbamate)

يحضر البايجون بواسطة معاملة ميثيل ايزوسيانات مع ٢-ايزوبروبوكسي فينول

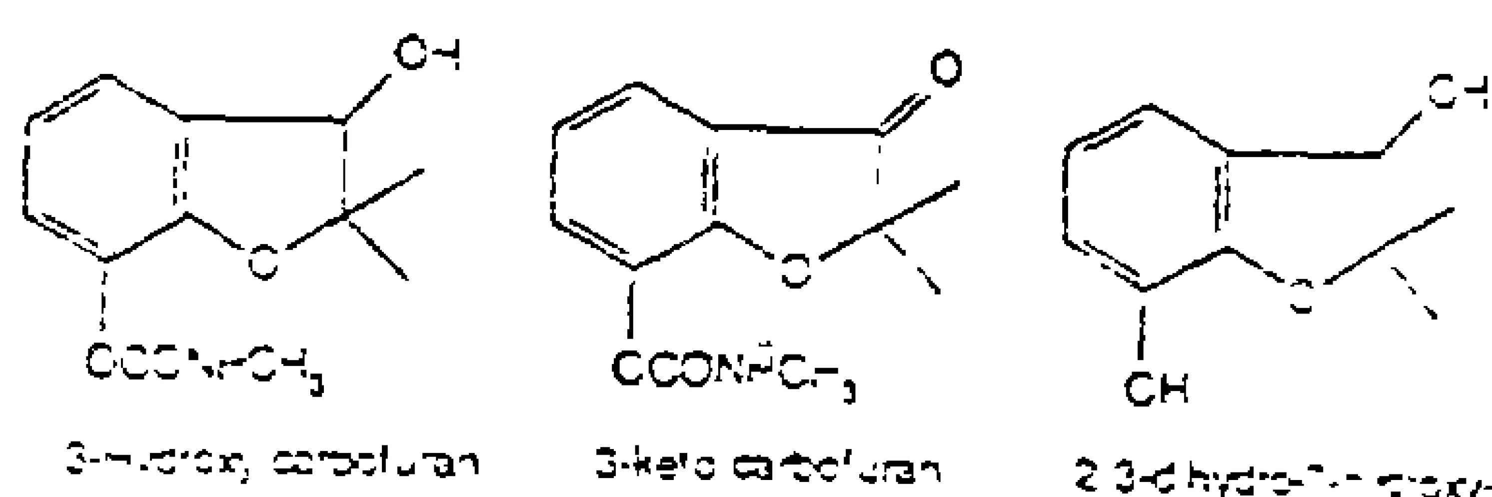


Carbofuran (2.3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuranyl N-methyl carbamate)

يحضر الكاربوفيوران بمعاملة ٢و٣-ديهيدرو-٢و٢-دايميثيل -٧-بنزوفيورانول مع الميثيل ايزوسيانات



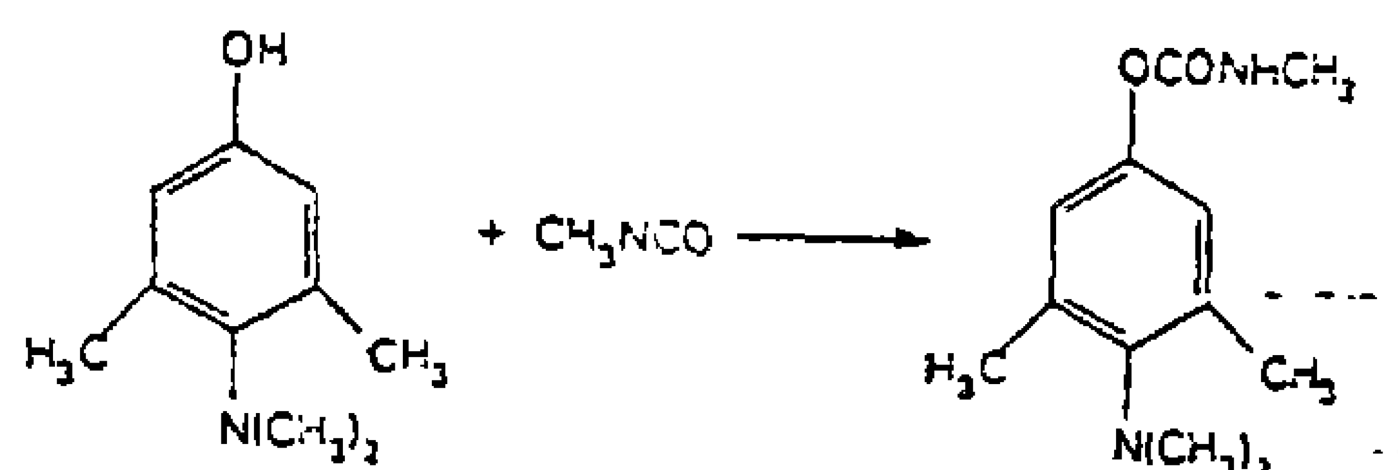
اهم نواتج تمثيل الكاربوفيوران في النباتات هي كما في الرسم:



☒ ن ون- دايميثيل كارباماتات N,N-Dimethylcarbamates

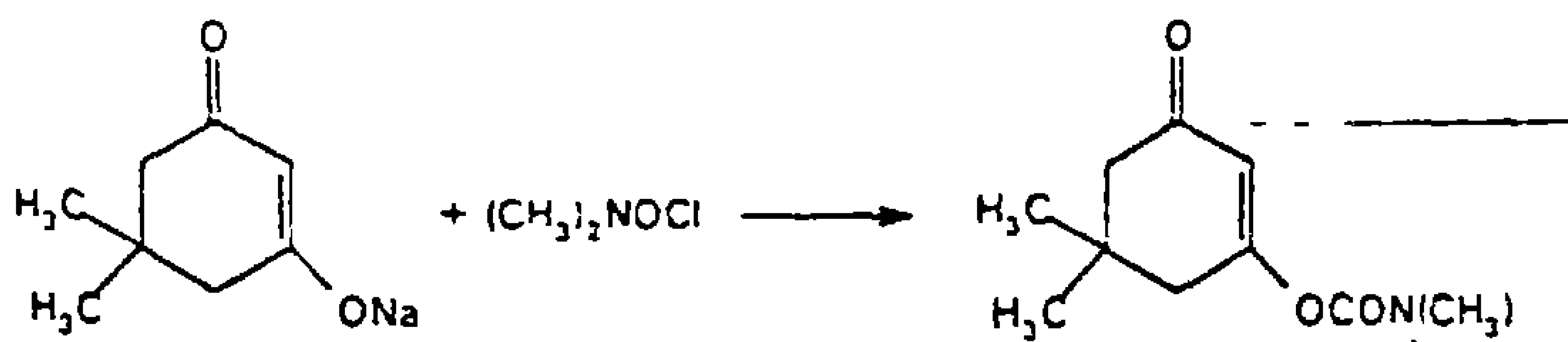
Zectran (4(N-N-dimethylamino)-3,5-dimethylphenyl-N- methylcarbamate)

يحضر الزكتران بمعاملة ٤-دايميثيل امينو -٣و٥-دايميثيل فينول مع الميثيل ايزوسيانات



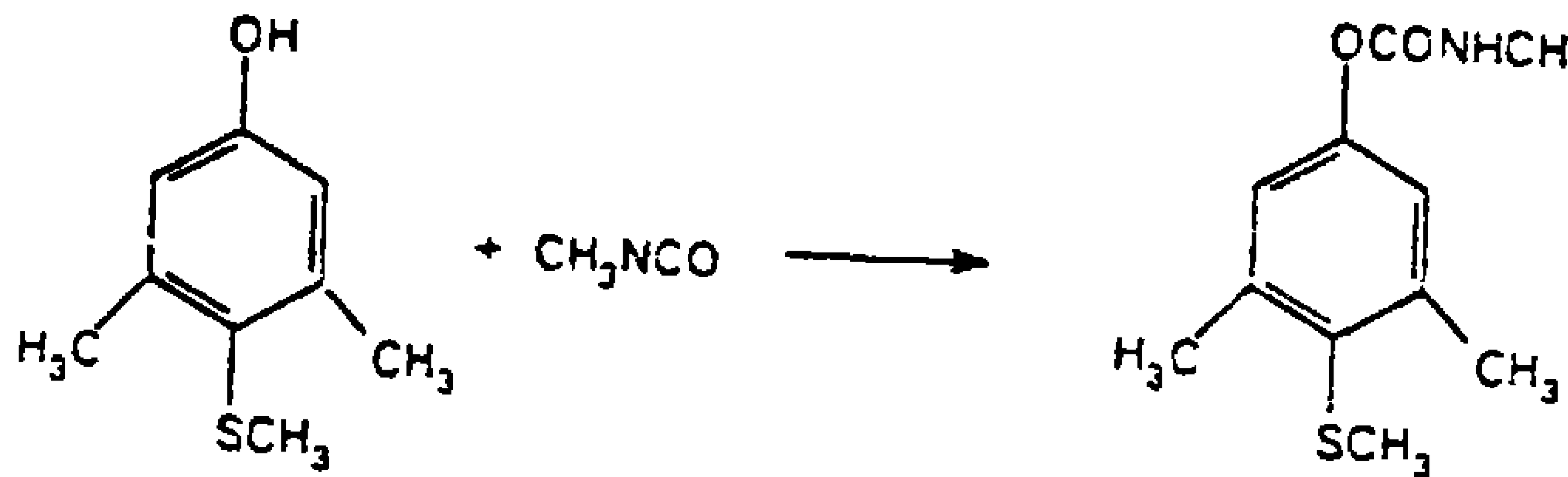
Dimetan (5,5-Dimethyl dihydroresorcinyl-N-N-dimethyl carbamate)

يحضر الديمتان بواسطة تفاعل ملح المونو صوديوم للديميتان مع دايميثيل كربومويل كلوريد



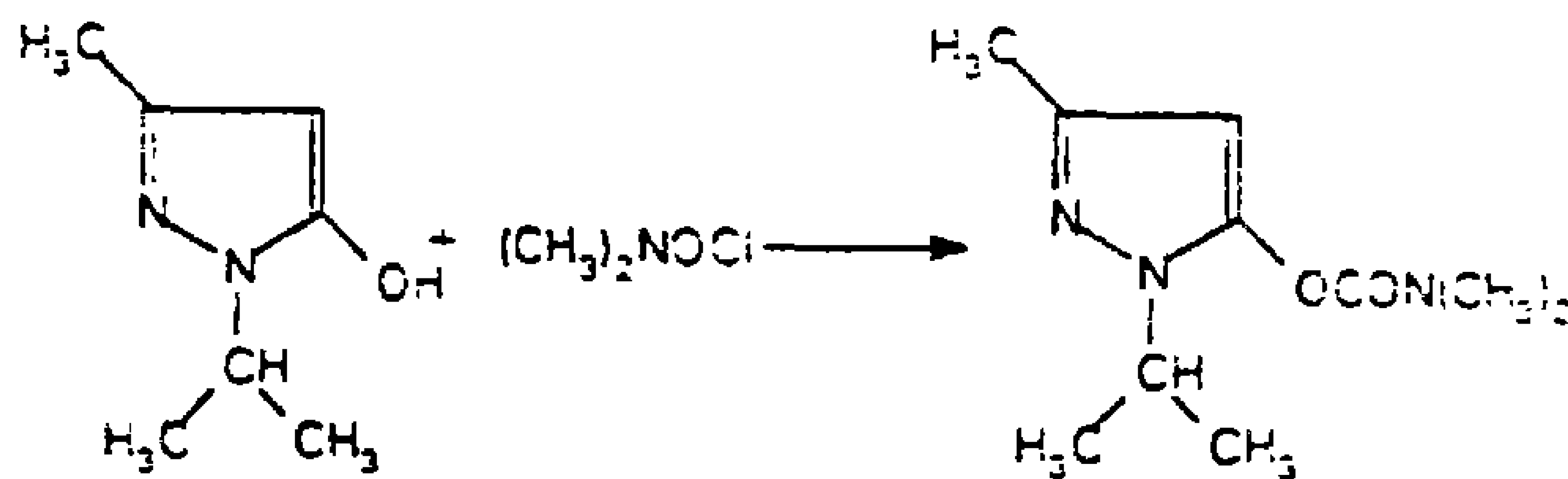
Mesurol (4-methyl mercapto-3,5-dimethyl N-methyl carbamate)

يحضر الميسيرول بمعاملة ٤-ميثيل ميركابتو ٣و٥-دايميثيل فينول مع الميثيل ايزوسيانات



Isolan (1-Isopropyl-2-methyl pyrazolyl-5 dimethylcarbamate)

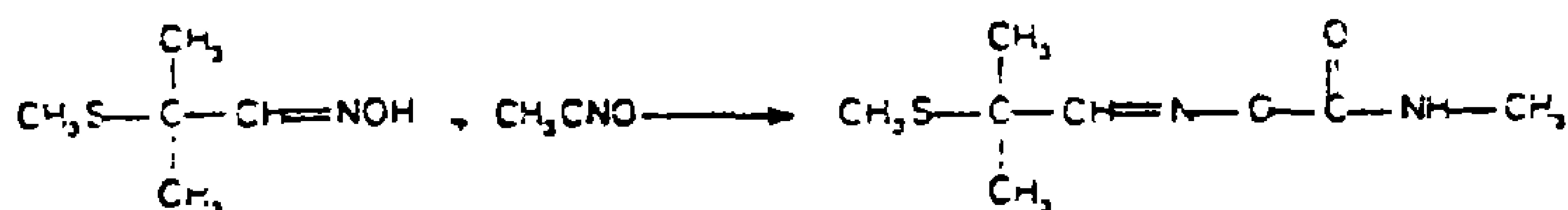
يحضر الايزولان بواسطة فعل الدايميثيل كاربامويل كلوريد علي مشتقات البوتاسيوم لصورة



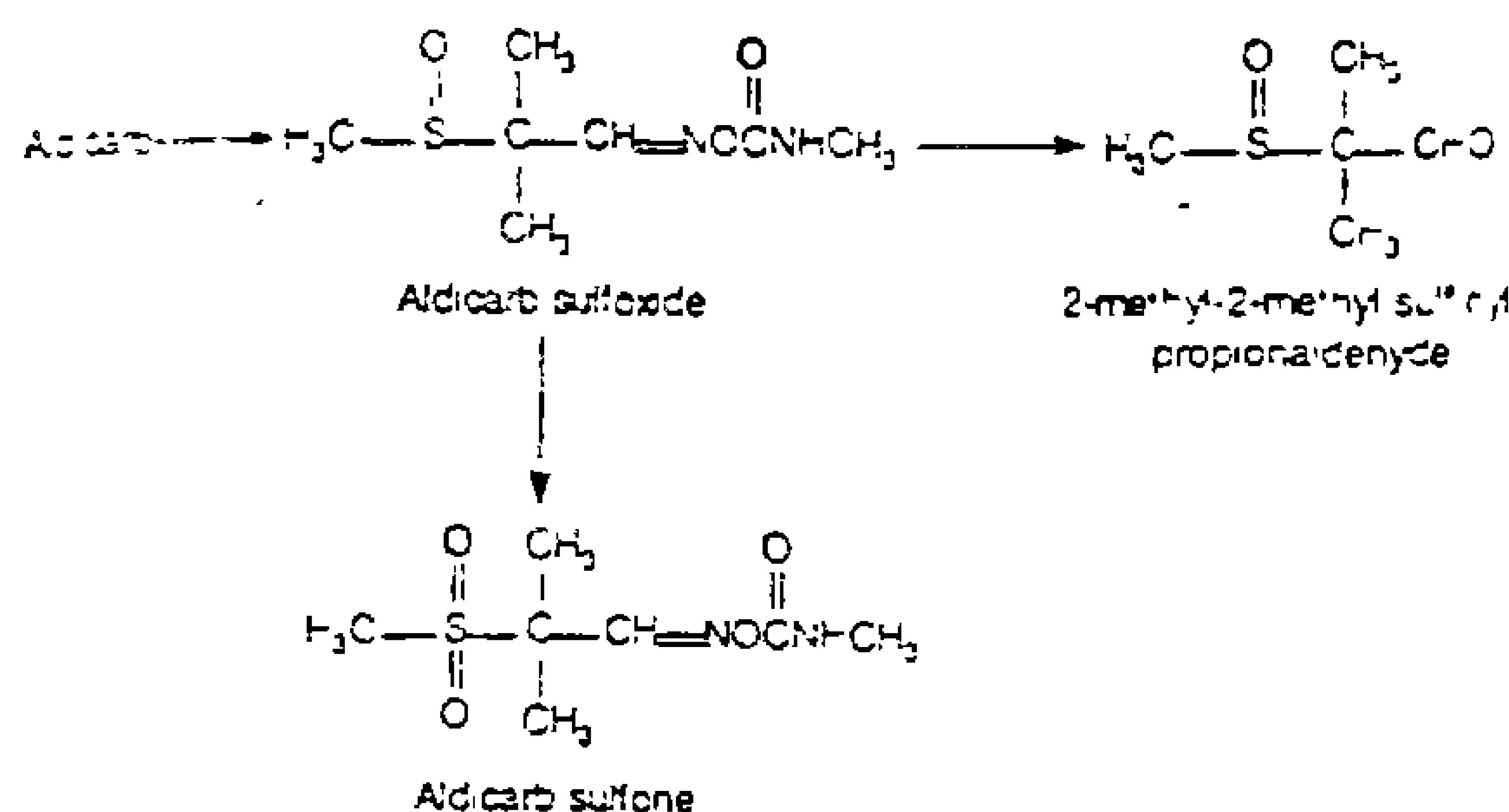
☒ اوكسيم كاربامات : **Oxime carbamates**

Temik (Aildicarb, 2-methyl-2-methylthiopropional-oxime-o,N-methyl carbamates

يمكن الحصول علي الالديكارب بواسطة تفاعل ٢-ميثيل -٢(ميثيل ثيو) بروبيون الدوكسيم مع الميثيل ايزوسيانات.

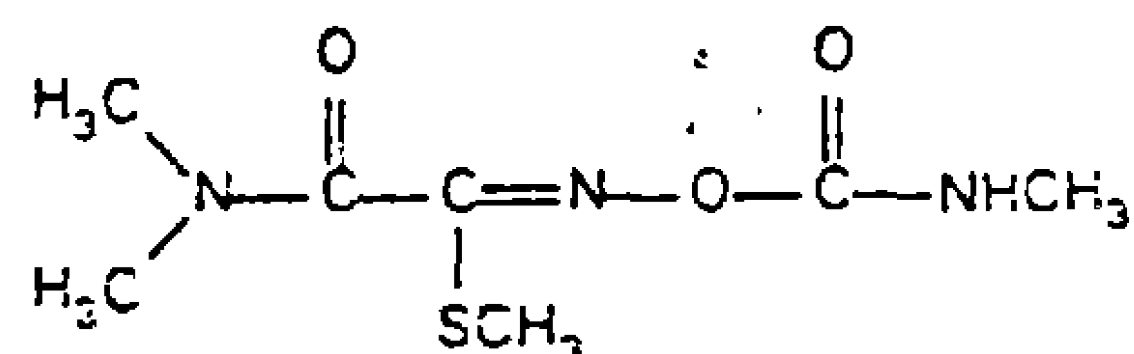


تمثيل الالديكارب في النباتات موضح في الرسم التالي:



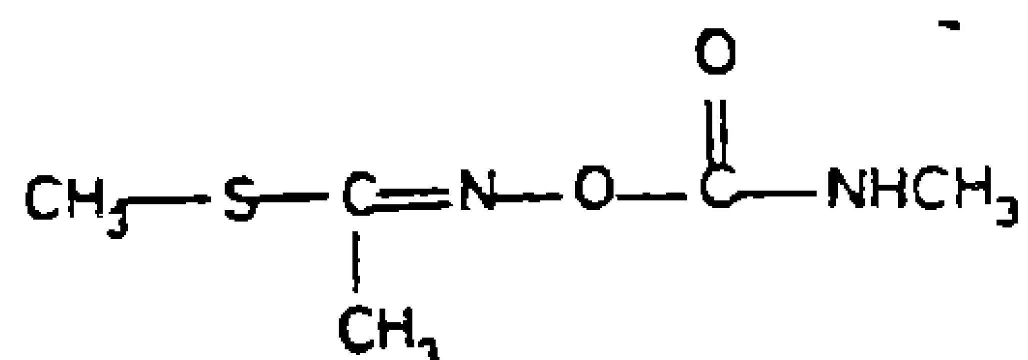
Oxamil: S-methyl (1-dimethyl carbamoyl)-N (methyl carbamoyl) oxy) thioformomidate

مبيد جهازي ينتقل لاعلي واسفل في النباتات يعمل كمبيد حشري ونيماتودي



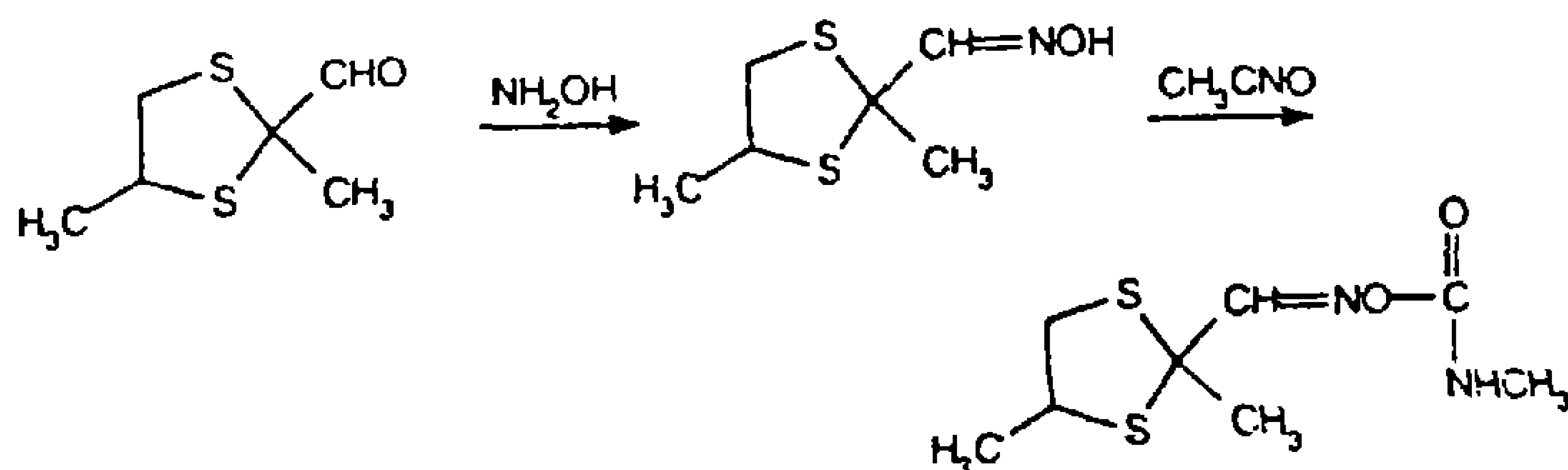
Methomyl (1-methyl mercaptoacetaldehyde- O-methyl-carbamoyl oxime)

نشاطة وتاثيرة يماثل الالديكارب



Tirpate (2,4-dimethy-1,3-dithiobanecarboxaldehyde-O-methylcar bamoyl oxime)

يجهز بمعاملة ميركابتول الدهيد مع الهيدروكسيل امين ثم الكربملة مع الميثيل ايزوسيانات



اظهرت دراسات العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية ان احلال ذرات الاكسجين بالكبريت يقلل السمية بشكل كبير، اذا تم احلال حلقة البنزين المستوية بواسطة حلقة سيكلوهكسان تقل الفاعلية، ادخال مجموعة CH2 بين الحلقة العطرية ومجموعة الكاربامات تقلل السمية، اذا تم احلال مجموعة CH3 في OCONHCH3- بمجاميع الكيل اخري تقل السمية كذلك، احلال ذرة الايدروجين الثانية علي النتروجين بواسطة شحن الكيل تنقص الفاعلية، الفينيل-ن-ميثيل كاربامات مع احلال الالكيل علي الحلقة العطرية تكون فعالة بشكل كافي عندما تكون مجموعة الالكيل في الوضع ميتا meta بالنظر لمجموعة الكاربامات.

المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية Organophosphorus insecticides

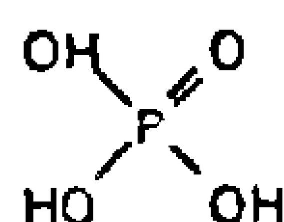
تعتبر المبيدات الفوسفورية العضوية من اهم اقسام المبيدات حيث تم تسجيل ما يزيد عن ١٠٠٠ مادة فعالة علي مستوي العالم. من مميزات هذه المجموعة انها تستخدم كمبيدات حشرية واكاروسية وفطرية وحشائشية كما انها ذات مدي واسع من الفاعلية ضد العديد من الافات وهي تتكسر الي نواتج تمثيل غير سامة مما يقلل من احتمالات التلوث البيئي والعديد منها له صفات جهازية بالاضافة الي اقتصاديات استخدامها بسبب الجرعات الواطية ولهذه المركبات سمية مزمنة قليلة. من العيوب ان هذه المركبات لها روائح سيئة وبعضها له سمية حادة عالية. تقسم المبيدات الفوسفورية الي ثمانية اقسام هي مشتقات:

حامض الفوسفوريك، حامض الثيوفوسفوريك، الداي ثيوفوسفوريك اسيد، حامض الفوسفونيك، استر اميدات حامض الفوسفوريك والفوسفوروثيويك اسيد، الفوسفات الحلقي والفوسفوروثيولات، حامض البيروفوسفوريك، الفوسفات الحلقية.

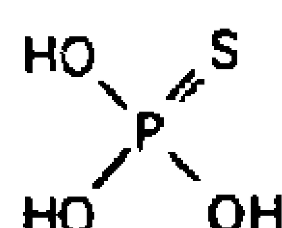
➤التفاعلات التي تحدث وتشارك في تجهيز المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية:

تفاعل Michaelis – Arbuzov : يستخدم هذا التفاعل في تجهيز استرات الفوسفونات. في هذا التفاعل تتكون الفوسفونات بتفاعل الكيل الفوسفيت مع الالكيل هاليدات. المركب الوسطي هو quasiphosphonium التي يثبت

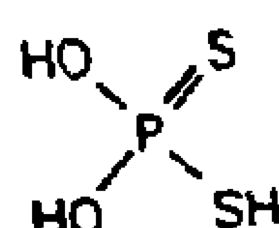
1.Phosphoric acid



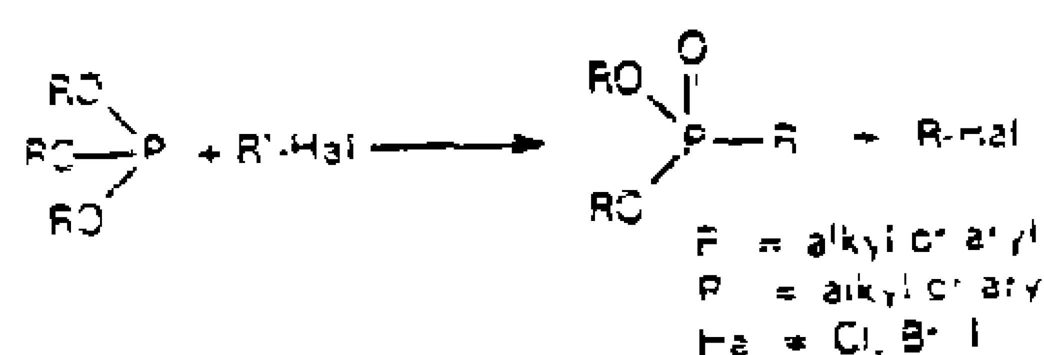
2. Thiophosphoric acid



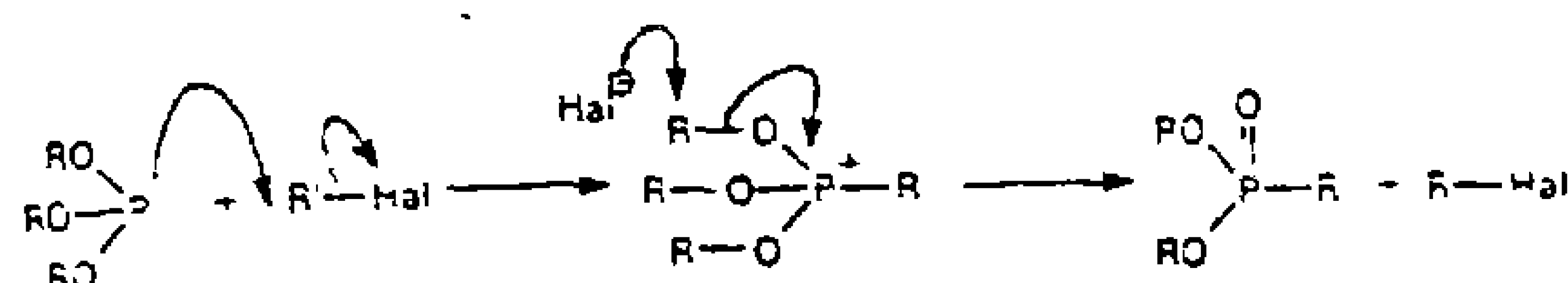
3. Dithiophosphoric acid



بواسطة فقد هالديات الالكيل وتكوين الفوسفونات

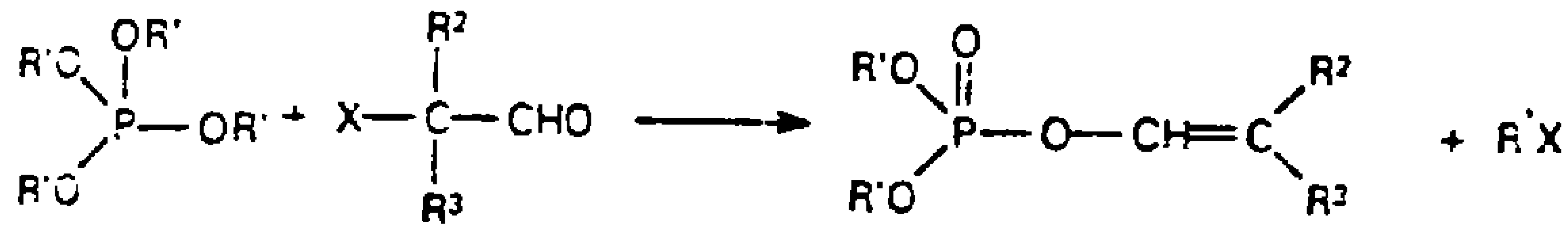


وميكانيكية هذا التفاعل موضح في الرسم التالي:

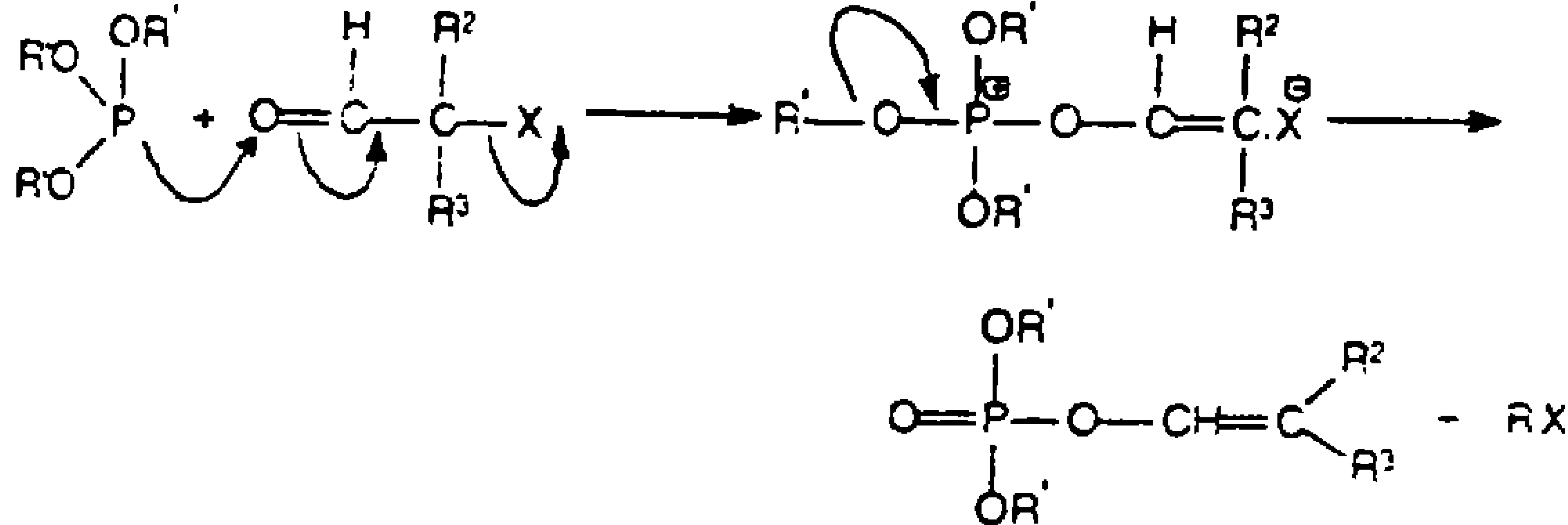


• تفاعل بيركو **Perkow reaction:**

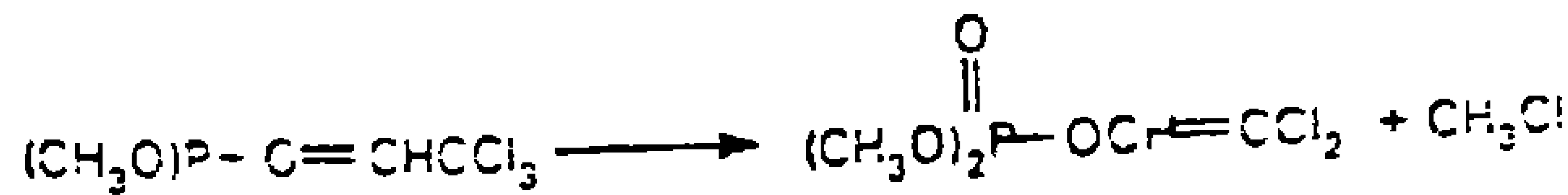
عندما تعامل تراي الكيل فوسفيت مع الالفا هالو كربونيل تتكون الفينيل فوسفات



ميكانيكية هذا التفاعل موضحة في الشكل التالي:



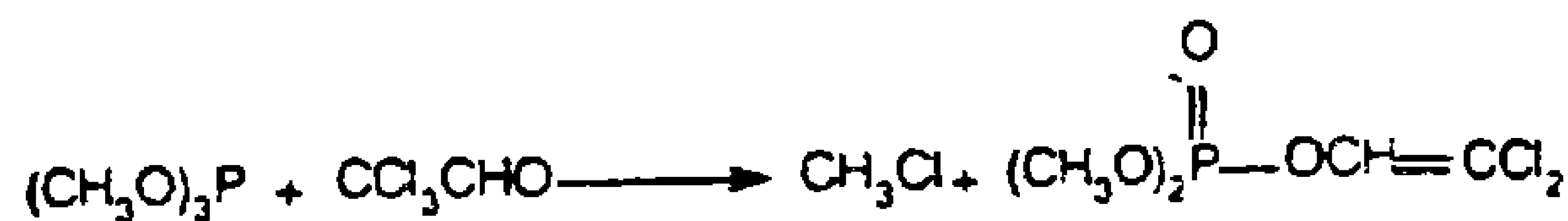
مثال ذلك يتم انتاج الداي ميثيل دايكلوروفينيل فوسفات من التراي ميثيل فوسفينيت الكلورال



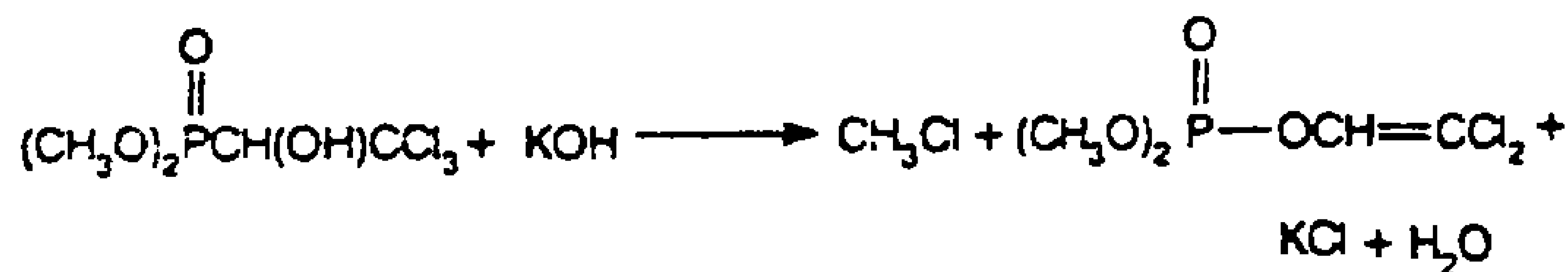
⇦ مشتقات حامض الفوسفوريك Derivatives of phosphoric acid

- **Dichlorovos: (O,O-dimethyl O-2,2-dichlorovinyl phosphate, DDVP, Nuvan, vaporoud**

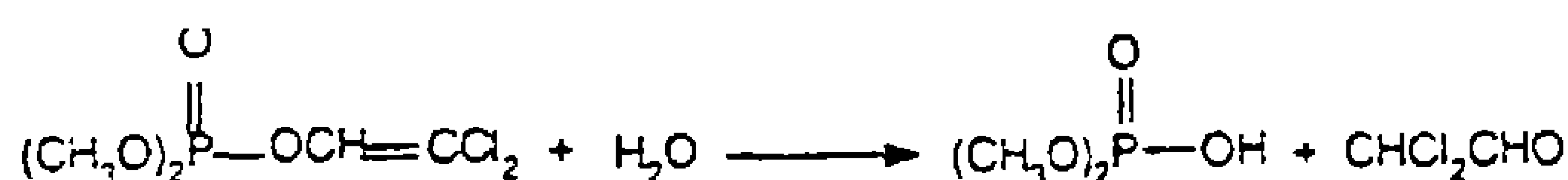
يحضر مبيد DDUP بمعاملة الكلورال مع التراي ميثيل فوسفيت



كذلك يحضر بمعاملة الترايكلوروفون او الدبترکس مع القلوي في محلول مائي علي درجة ٤٠-٥٠ ^{o}م.



DDVP يتحلل في الماء ويعطي دايكلورواسيتالدهيد وحامض الداي ميثيل فوسفوريك



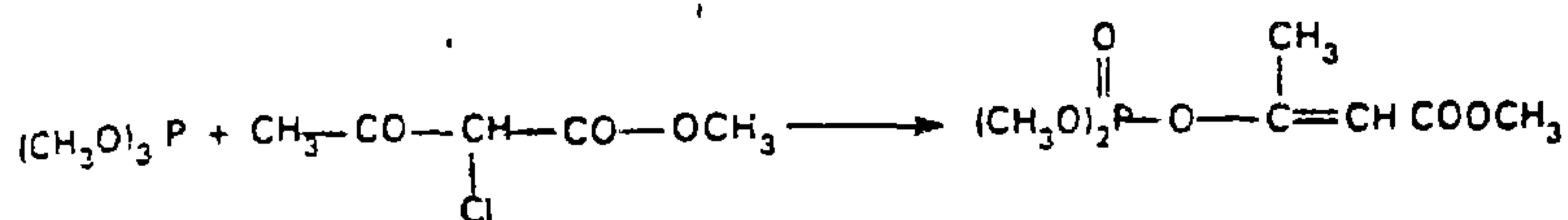
- **Naled (O,O-dimethyl-1,2-dibromo-2,2-dichloroethyl phosphate, Dibrom)**

الداي بروم عبارة عن DDVP بروميني حيث يجهز بمعاملة الدايكلوروفوس بالبرومين



- **Mevinphos (O,O-dimethyl O-(1-methyl-2-carbomethoxy vinyl) phosphate, Mevinphos)**

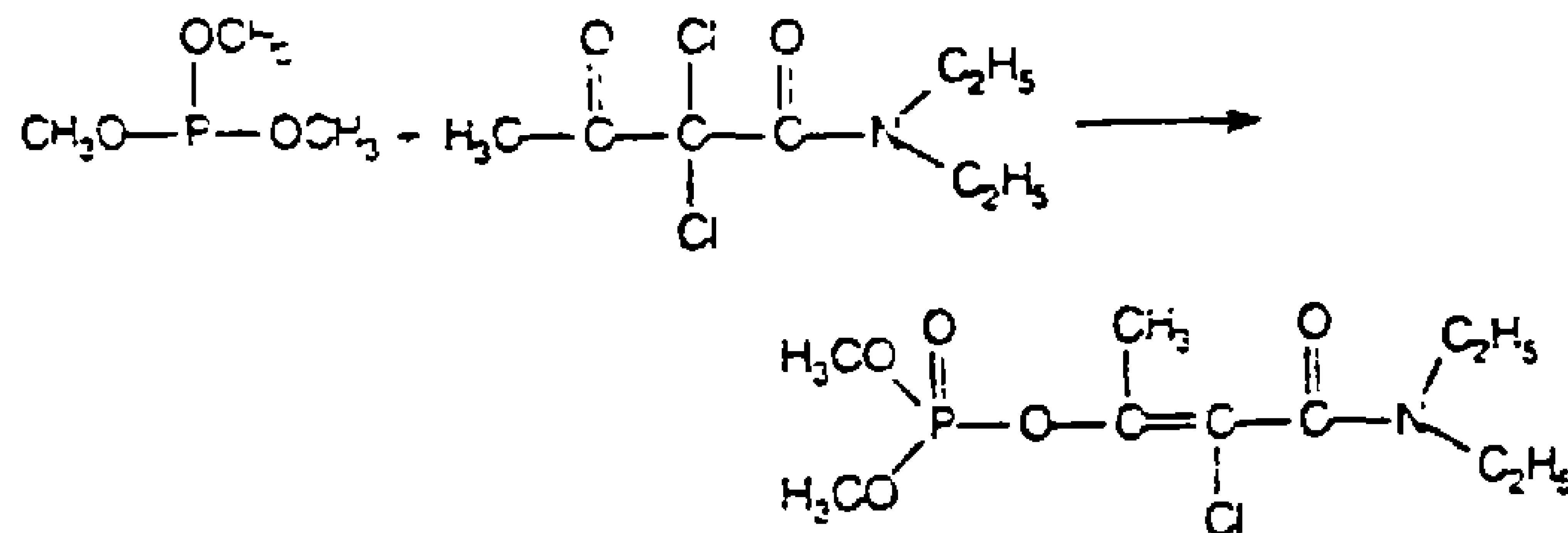
يجهز الميثينفوس بمعاملة التراي ميثيل فوسفيت مع ميثيل-الفا-كلورواسيتواسيتات.



المركب التجاري عبارة عن مخلوط من مشابهات سيس (٦٠%) وترانس (٤٠%) وقد وجد ان مشابة السيس اعلي ١٠٠ مرة في السمية علي الحشرات والثدييات اكثر من الترانس.

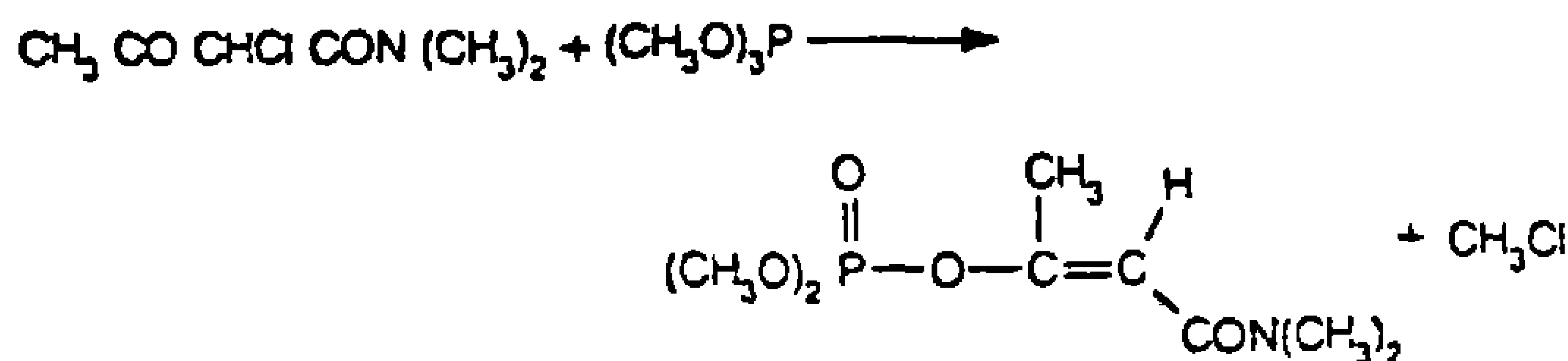
- **Phosphamidon: (O,O-dimethyl-O-(2-chloro-N,N-diethyl carbamoyl) methylvinyl phosphate, Dimecron)**

يجهز الفوسفاميدون بواسطة تفاعل اربيوزوف مصحوبا باعادة ترتيب بيركو للالفا-هالوكربونيلات. الدايكلورواسيتون ن و ن-داي ايثيل اسيتاميد بتفاعل مع التراي ميثيل فوسفيت لانتاج الفوسفاميدون.



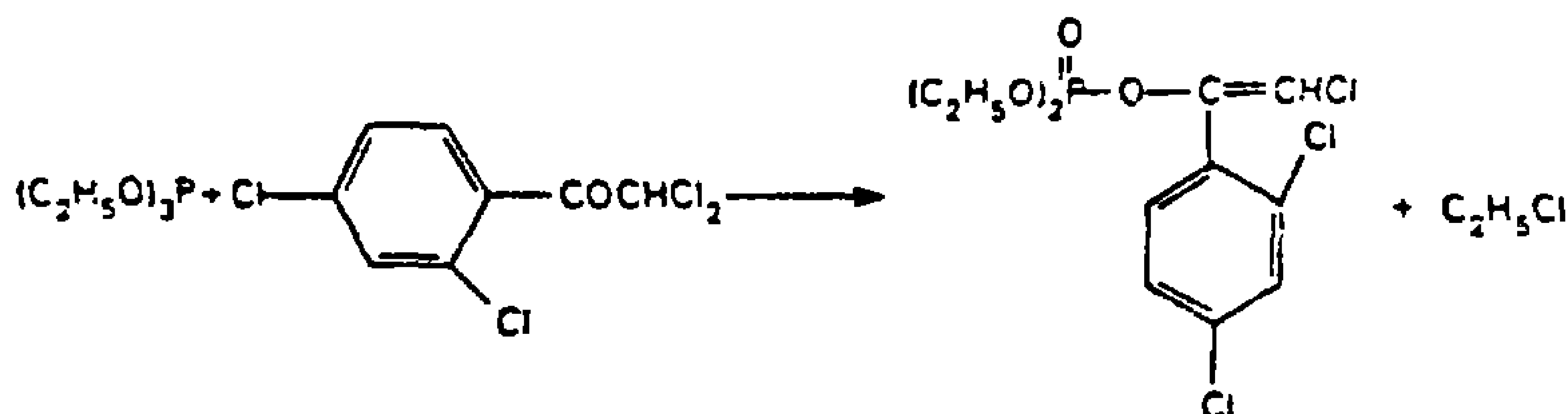
- **Bidrin (O,O-dimethyl-O-(N-N-dimethyl carbamoyl-1-methyl vinyl phosphate)**

يجهز البيدرين من تفاعل Perkow من الدايميثيل اميد لحامض المونو كلورواسيتك اسيد و التراي ميثيل فوسفيت



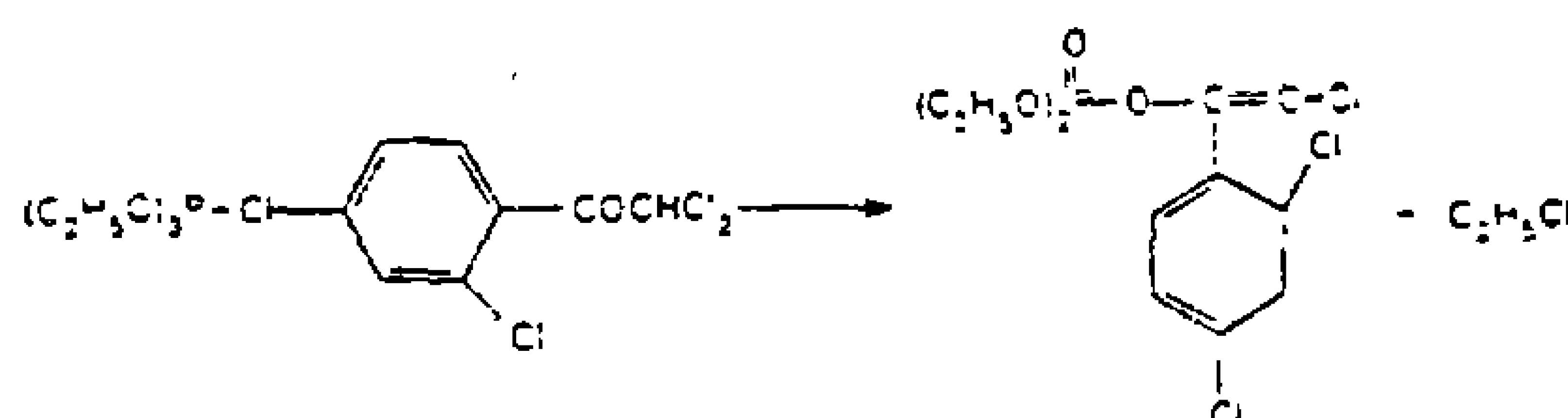
- **Birlane (2-chloro-(2,4-dichlorophenyl) vinyl diethyl phosphate, chlorfenvinphos)**

يجهز البيرلان بتكثيف التراي ايثيل فوسفيت مع ٢و٤و١و١-تتراكلورواسيتوفينون



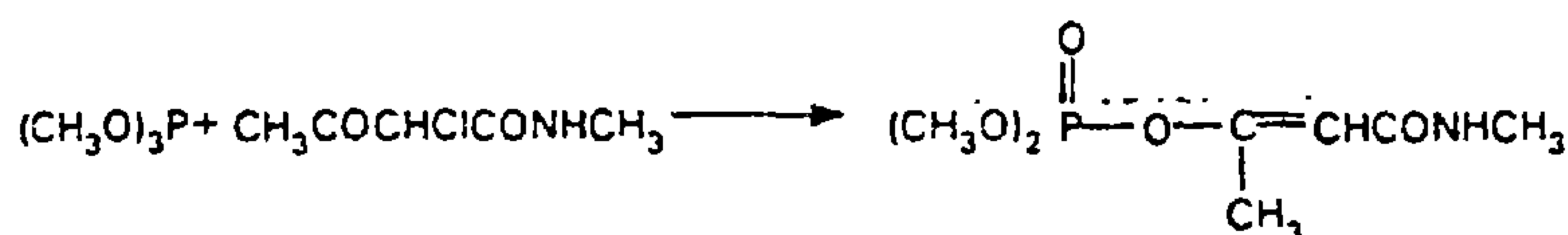
• **Gardona (2-chloro-1-(2,4,5-trichlorophenyl)vinyl dimethyl phosphate)**

يجهز الجاردونا بتكثيف التراي ميثيل فوسفيت مع ٢و٤و٥و١ و٨ بنتا كلورو اسيتوفينون



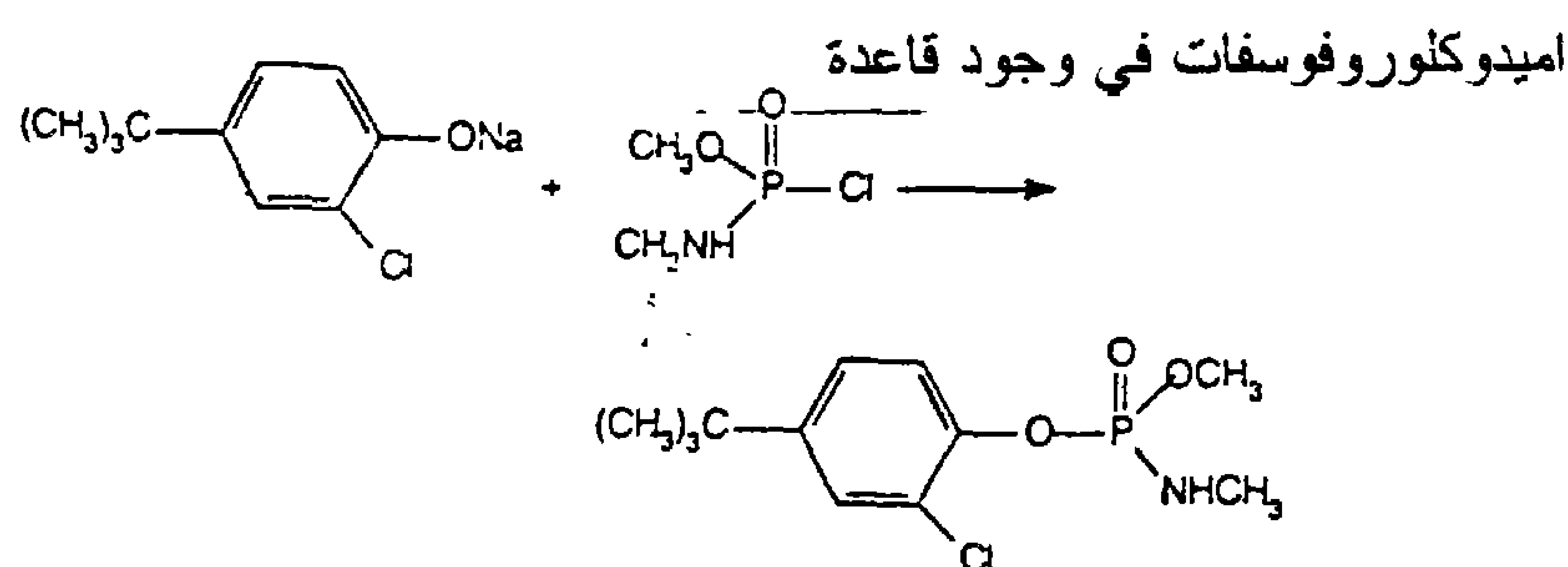
• **Azodrin (Monocrotophos, Dimethyl phosphate of 3-hydroxy N-methyl cis-crotonamide)**

المونوكروتوفوس يجهز بمعاملة التراي ميثيل فوسفيت مع الميثيل اميد لحامض المونوكلورو اسيتو اسيتك اسيد



• **Ruelene: (O-methyl O-(4-tert-butyl-2-chlorophenyl methyl-phosphormidate)**

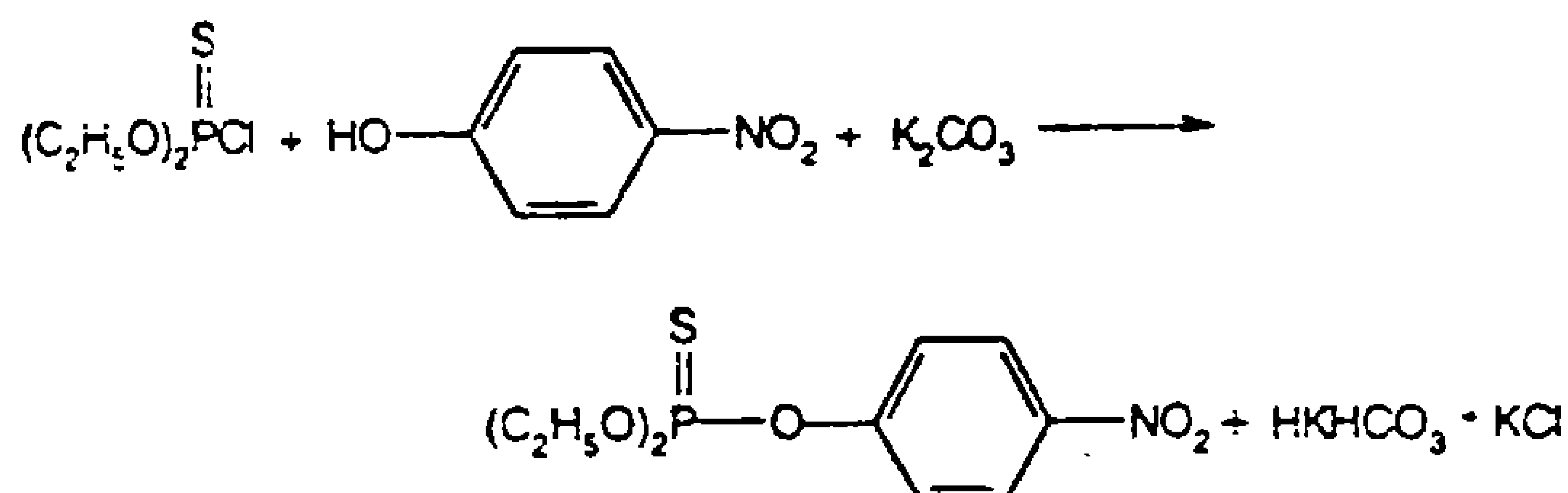
الريولين يجهز بتفاعل ٢-كلورو-٤-ترتبيوتيل فينول مع الاوكسي-ميثيل -ن-ميثيل اميدوكلوروفوسفات في وجود قاعدة



➪ مشتقات حامض الثيوفوسفوريك Derivatives of thiophosphoric acid

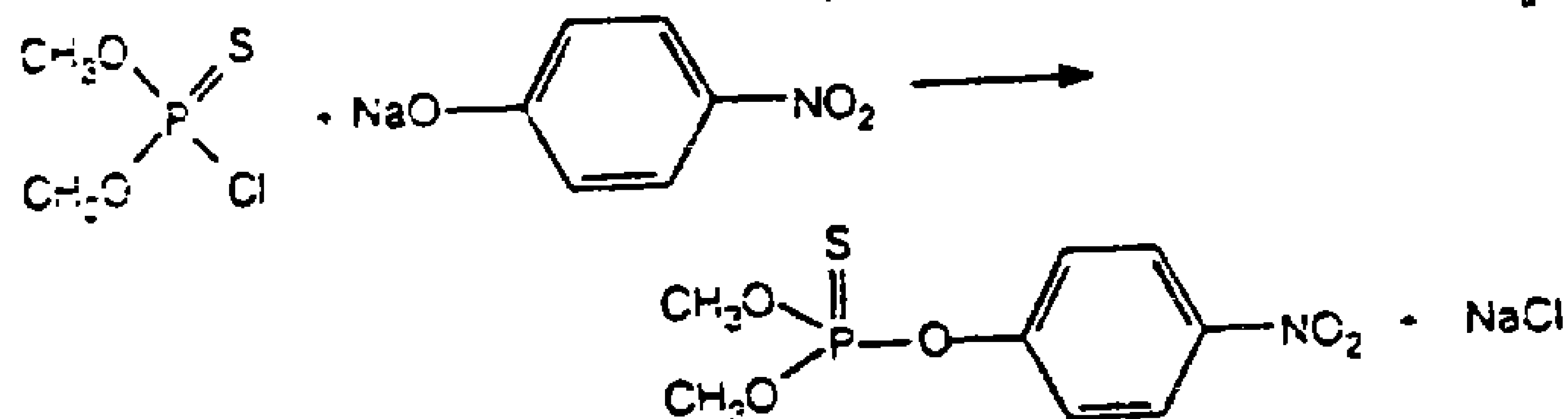
• **Parathion: (O,O-Diethyl-0-4-nitrophenylthiophosphate, thiophos, E-605)**

يحضر الباراثيون بتفاعل الداي ايثيل كلوروثيوفوسفات مع البارا-نيتروفينول في وجود كربونات البوتاسيوم في الاسيتون.



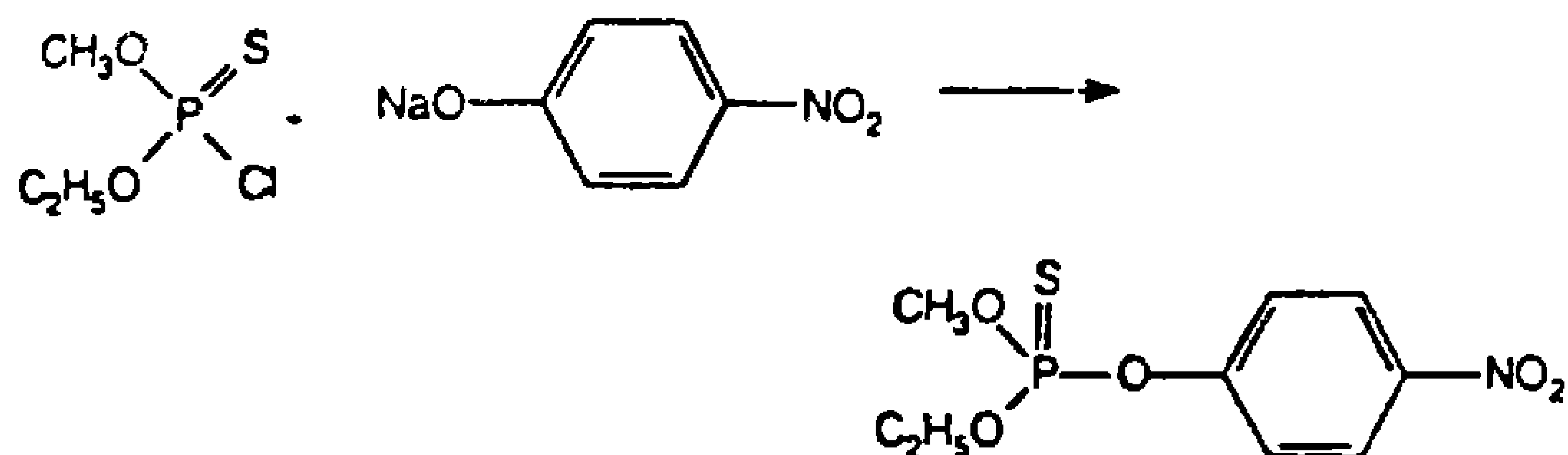
- **Methyl parathion: (Folidol, metaphos, O,O-Dimethyl-O-4-nitro phenyl thiosphophate)**

يحضر ميثيل باراثيون بتفاعل الداي ميثيل كلوروثيو فوسفات مع صوديوم -بارا- نيتروفينولات في وجود كربونات البوتاسيوم



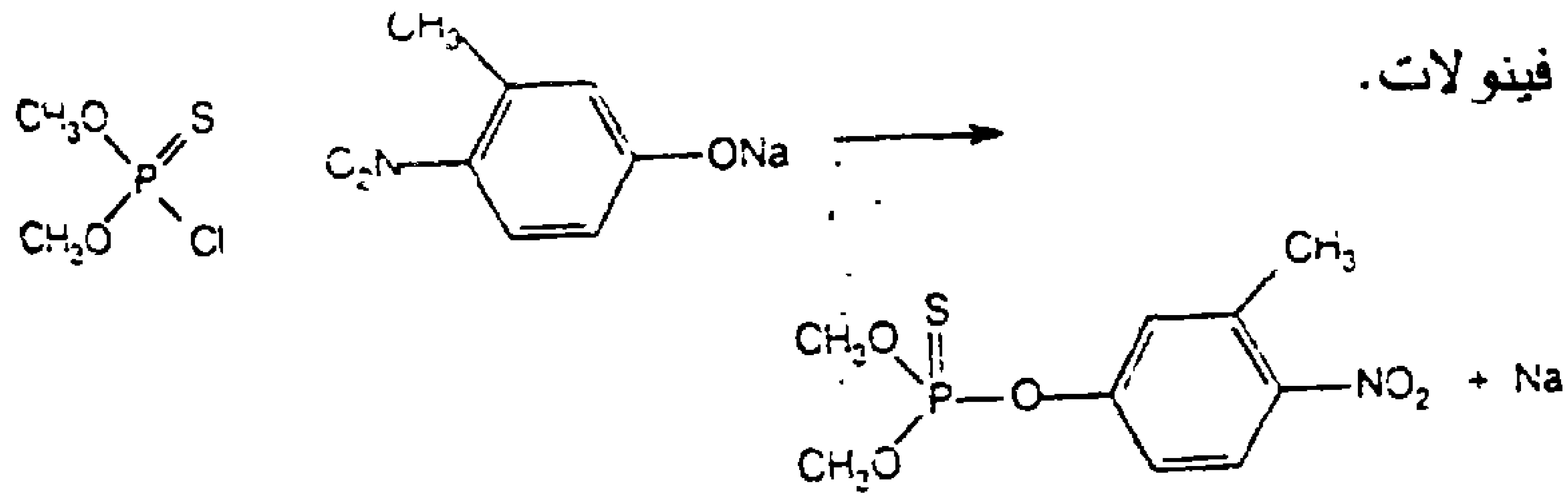
- **Methyl ethyl parathion: (Thiophos, O-Methyl O-ethyl-4-nitrophenyl thiophosphate)**

يحضر ميثيل ايثيل براثيون بتكثيف ميثيل ايثيل كلوروثيوفوسفات مع بارا-نيتروفينول وحامض الايدروكلوريك كمستقبل في مذيب عضوي.



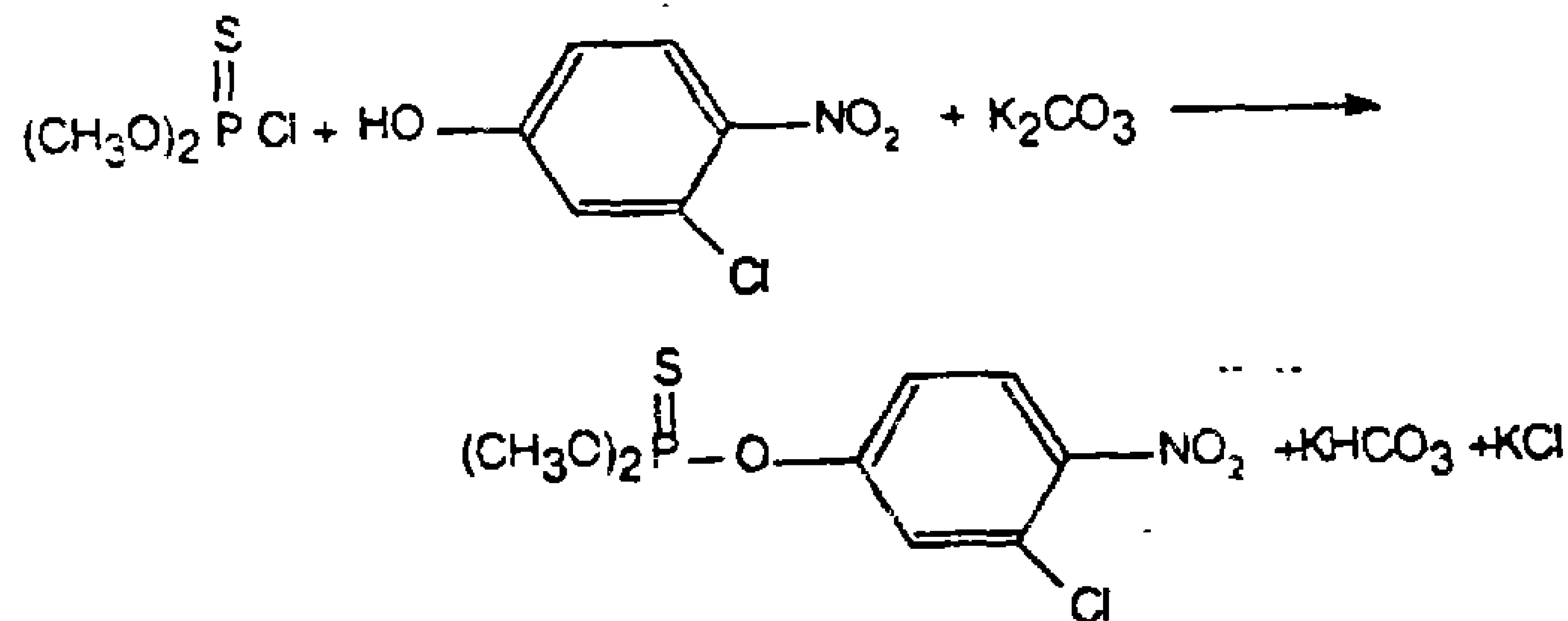
- **Fenitrothion: (Sumithion, Folithion, O,O-Dimethyl O-4-nitro-3-methylphenylthiosphosphate)**

يحضر الفينثروثيون بتكثيف الدايميثيل كلوروثيوفوسفات مع صوديوم -٤-نيترو-٣-ميثيل فينولات.



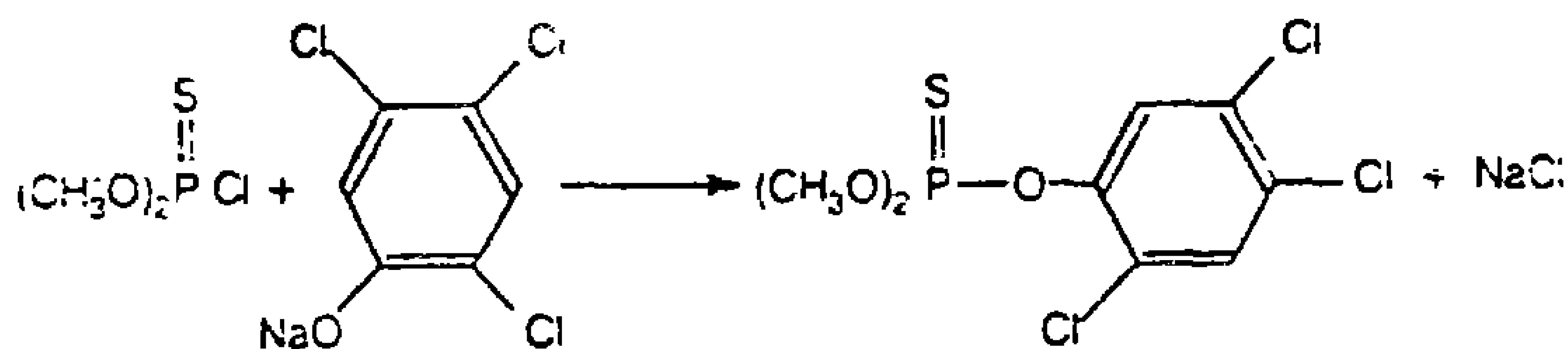
- **Chlorothion: (O,O-Dimethyl 0-4-nitro-3-chlorophenyl thio-phosphate)**

يجهز الكلوروثيون بتفاعل دايميثيل كلوروثيوفوسفات مع ٣-كلورو-٤-نيتروفينول في الميثيل كيتون في وجود كربونات البوتاسيوم اللامائية.



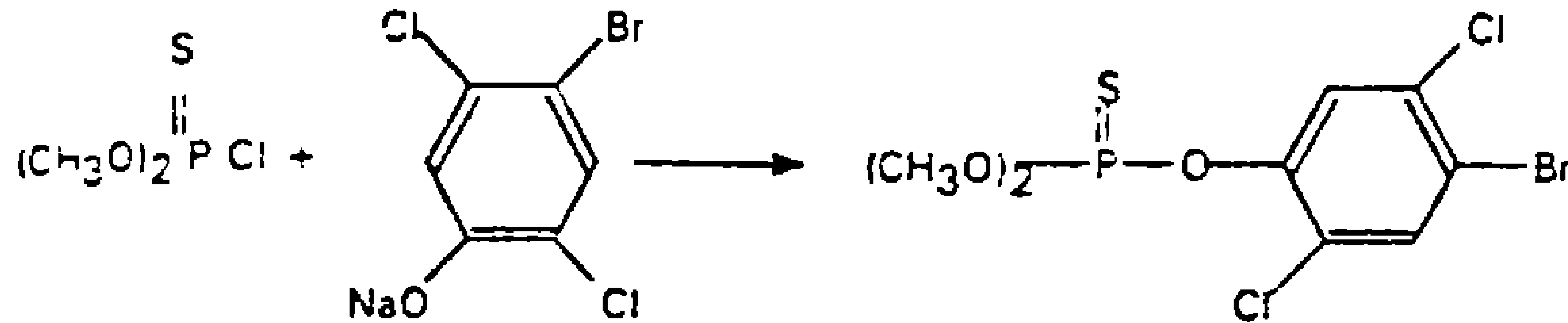
- **Ronnel : (Trolene, O,O-Dimethyl 0-2,4,5-trichlorophenylthio phosphate)**

يجهز الرونيل بمعاملة صوديوم ٢و٤و٥-ترايكلورو فينولات مع دايميثيل كلوروثيوفوسفات في وسط مائي في وجود المواد المستحلبة.



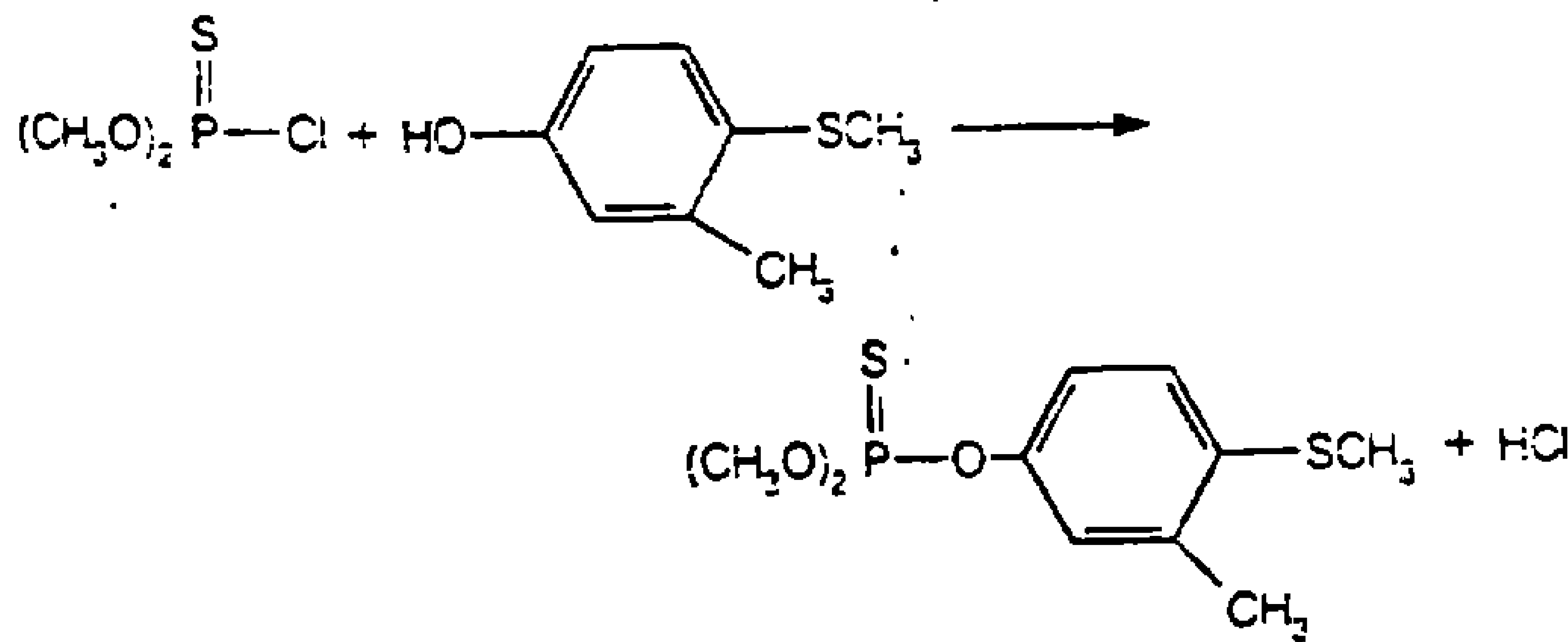
- **Bromophos : (O,O-Dimethyl 0-2,5-dichloro-4-bromophenyl thio phosphate)**

يحضر البروموفوس بمعاملة ملح الصوديوم ٢و٥ –دايكلورو–٤–بروموفينول مع دايميثيل كلوروثيون فوسفات في وسط مائي في وجود المواد المستحلبة



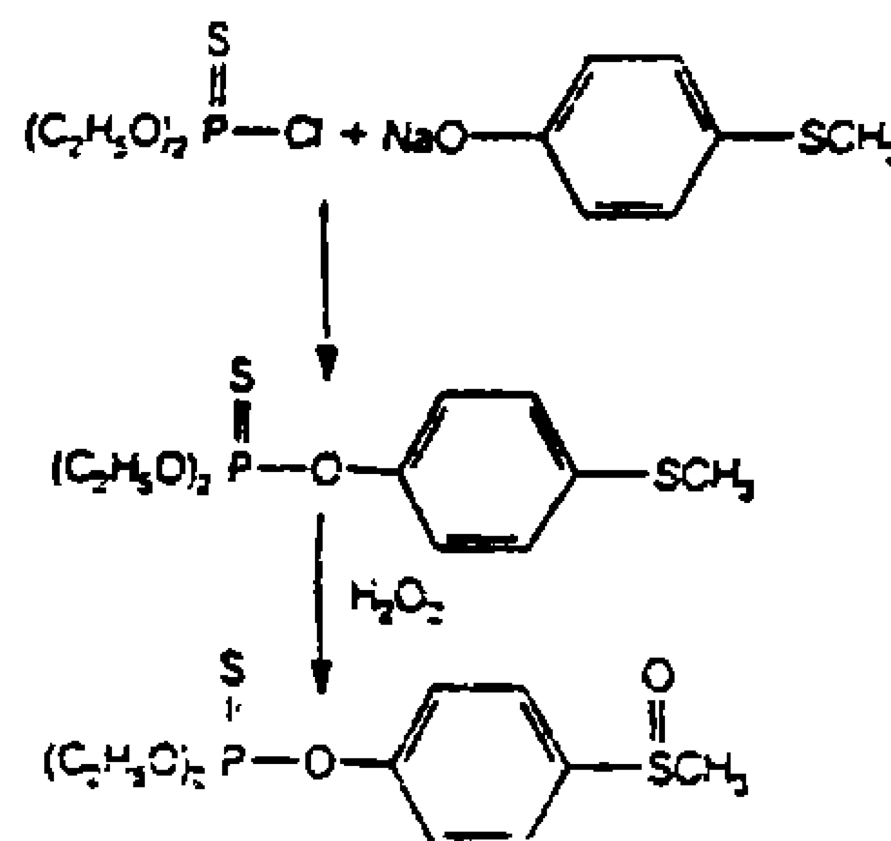
- **Fenthion (Lebaycid, O,O-dimethyl-O-(4-methyl mercapto-3-methyl phenyl thiosphosphate)**

يحضر الفينثيون بتفاعل ٤–ميثيل ميركابتو –٣–ميثيل فينول مع دايميثيل كلوروثيو فوسفات في ميثيل ايثيل كيتون علي ٦٠°م في وجود كربونات البوتاسيوم



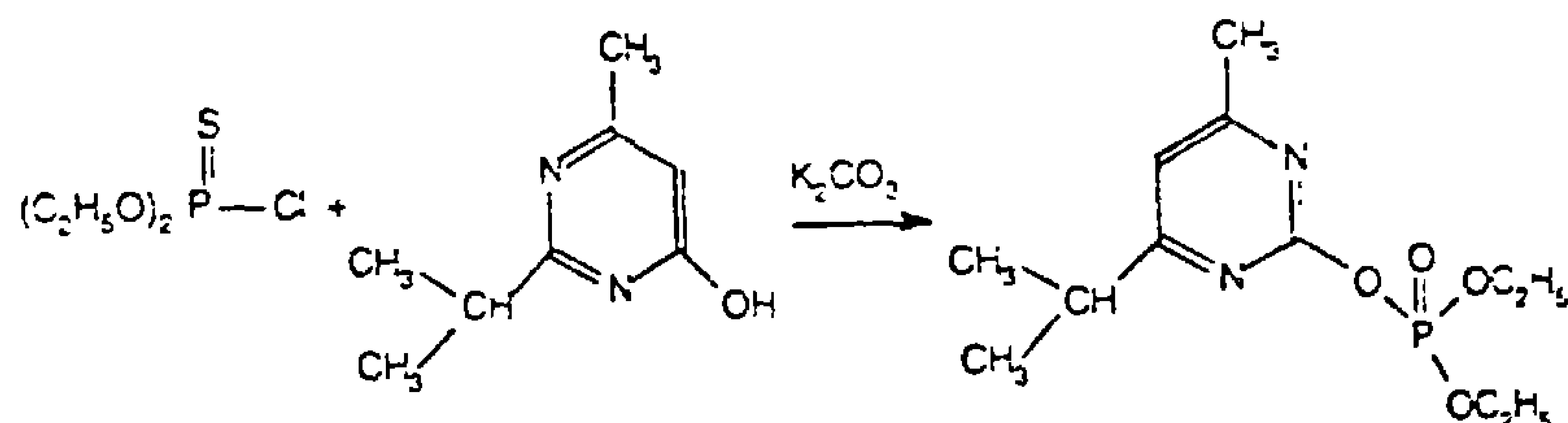
- **Dasanit (Fensulphothion, O,O-Diethyl-O-(4-methylsulfonyl phenyl) phosphorothiate)**

يتم انتاج الداسانيت بواسطة تكثيف اوكسي–اوكسي–داي ايثيل كلوروثيوفوسفات مع ٤–ميثيل ثيو هيدروكسي بنزين واكسدة الاستر الناتج مع فوق اكسيد الايدروجين.



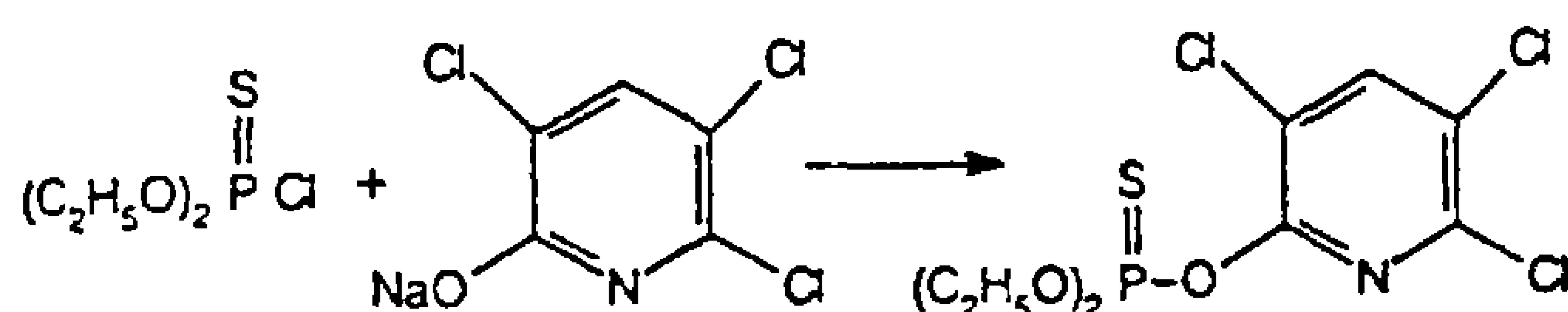
- **Diazinon (O,O-Diethyl-O-(2-isopropyl-4-methylpyrimidyl-6) thio phosphate)**

يحضر الديازينون من تفاعل ٢-ايزوبروبيل -٤-ميثيل-٦-هيدروكسي بيريميدين مع داي ايثل كلوروثيوفوسفات في وجود كربونات البوتاسيوم.



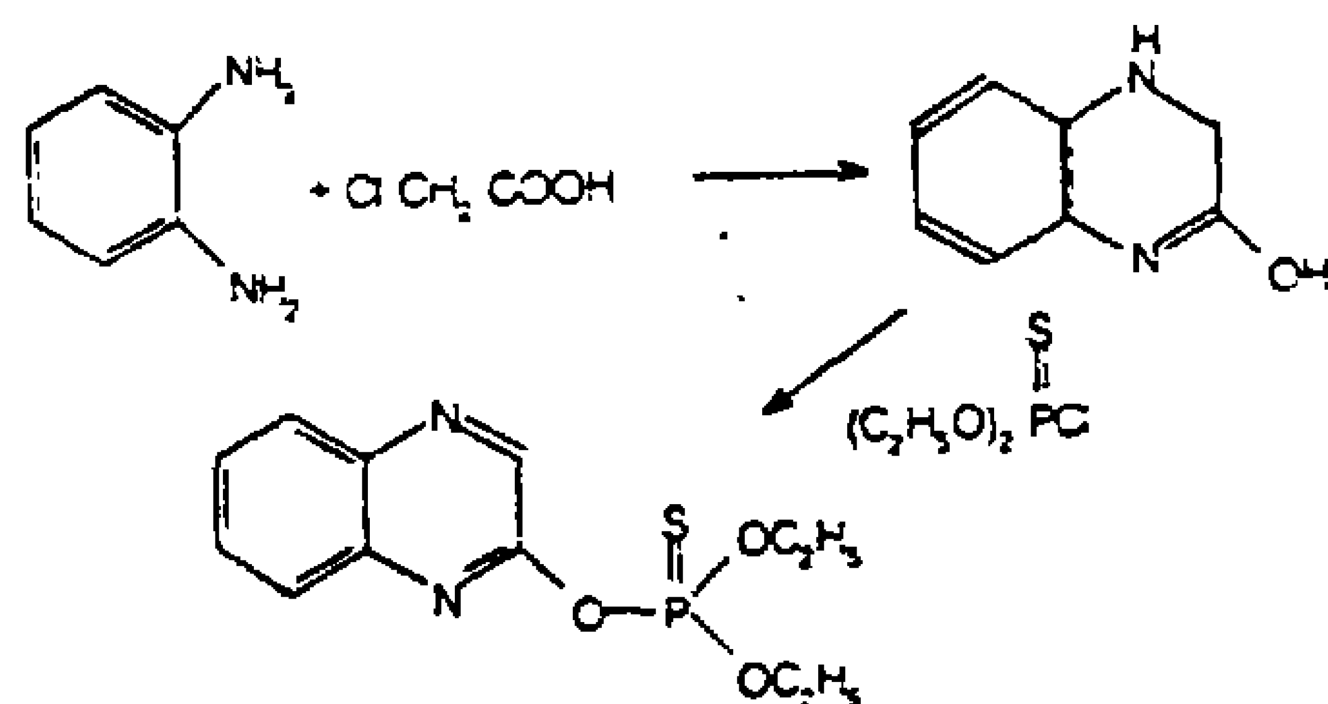
- **Dursban (Chlorpyriphos, O,O-Diethyl-O-3,5,6-trichloropyridyl thiophosphate)**

يحضر الدورسبان بتفاعل ملح الصوديوم ٣و٥و٦-ترايكلورو-٢-هيدروكسي بيريدين مع الداي ايثيل كلوروثيوفوسفات في الدايميثيل فورماميد



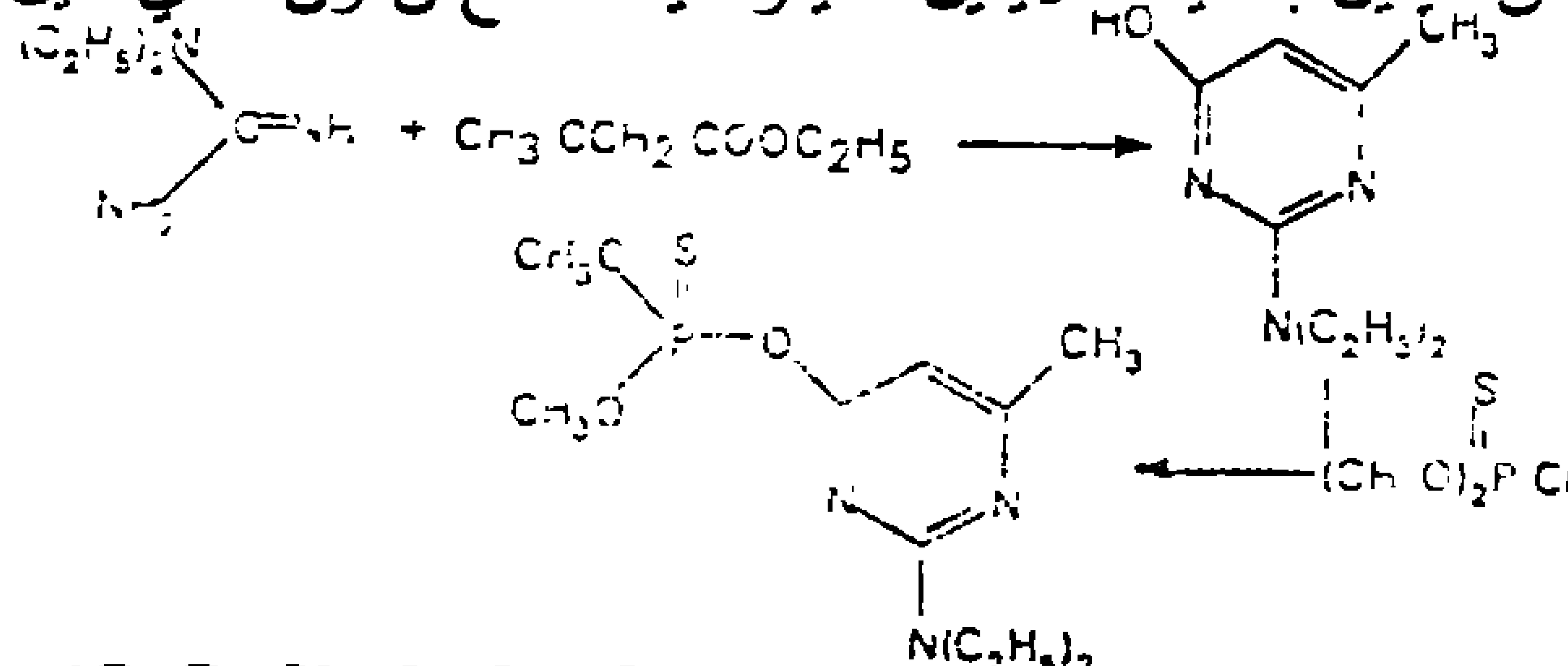
- **Quinalphos: (Ekalux, O,O-diethyl-O-(2-quinoxaline) phosphorothioate)**

يحضر الكوينلفوس بتكثيف اوكسي-فينيلين داي امين مع الهيمي اسيتال للجليوكسيلات ثم تعامل مع داي ايثيل كلوروثيوفوسفات



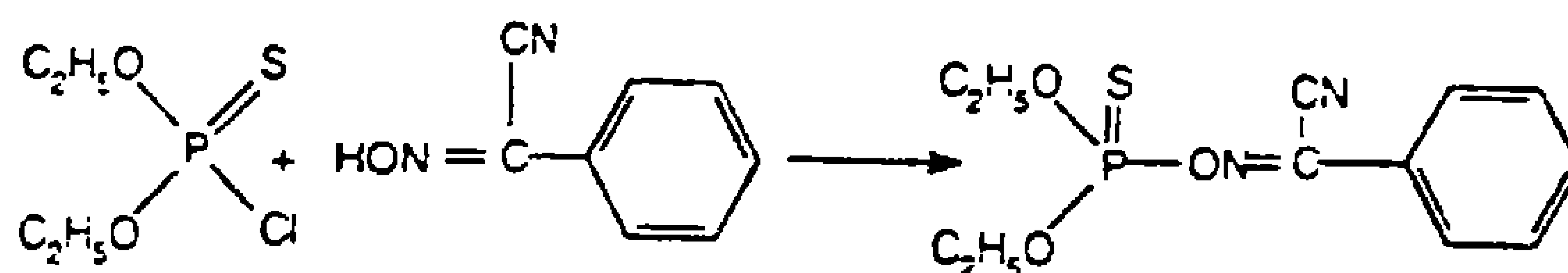
- **Pirimiphos methyl: (O,O-dimethyl-O-(2-diethylamino-6-methyl-4-pyrimidinyl) phosphorothioic acid)**

يحضر بريميفوس ميثيل بتكثيف الايثيل اسيتواسيتات مع ن ون-داي اثيل جوانيدين



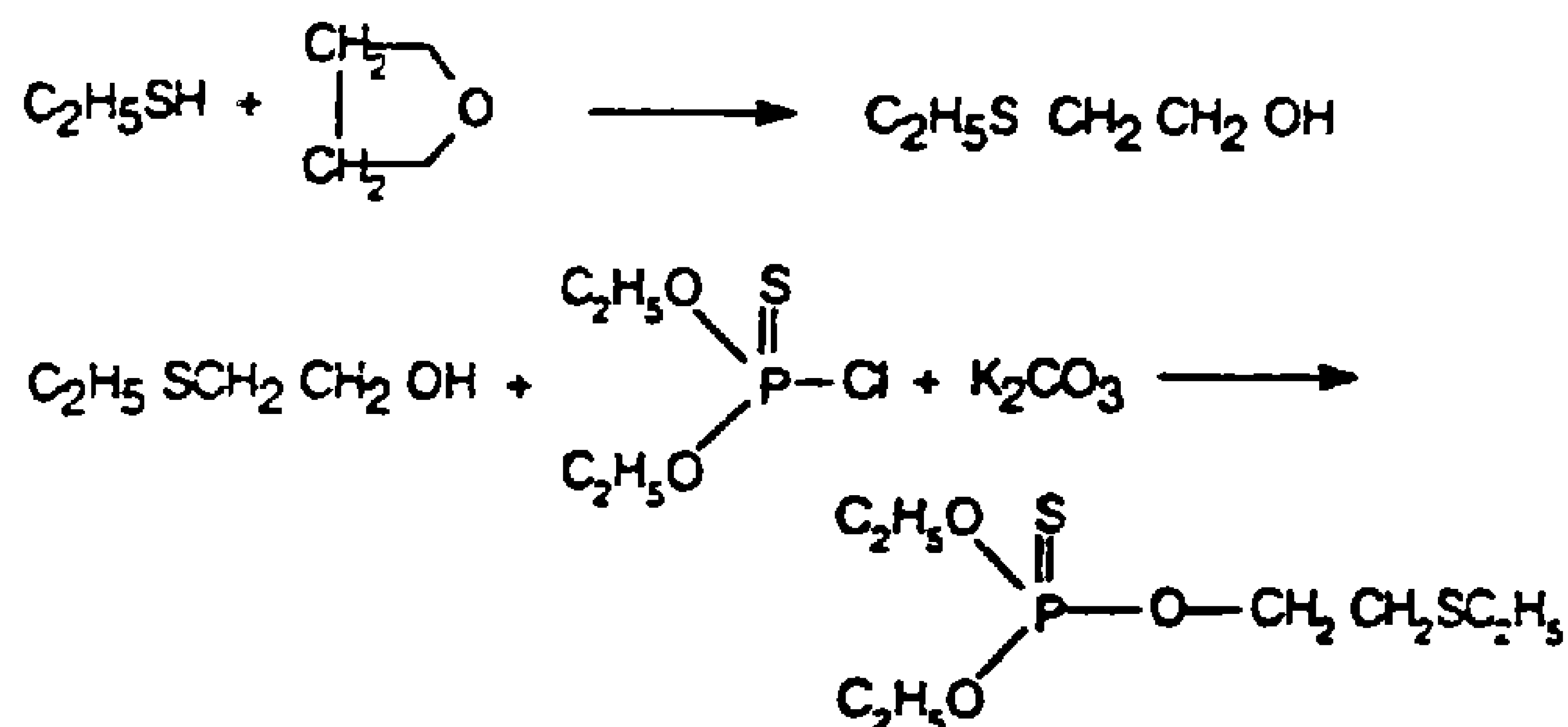
- **Phoxim (O,O-diethyl phenylglyoxylonitrile phosphorothioate, Volaton)**

يحضر الفوكسيم بمعاملة الفا-سيانوبنزالدوكسيم مع داي ايثيل كلوروثيوفوسفات

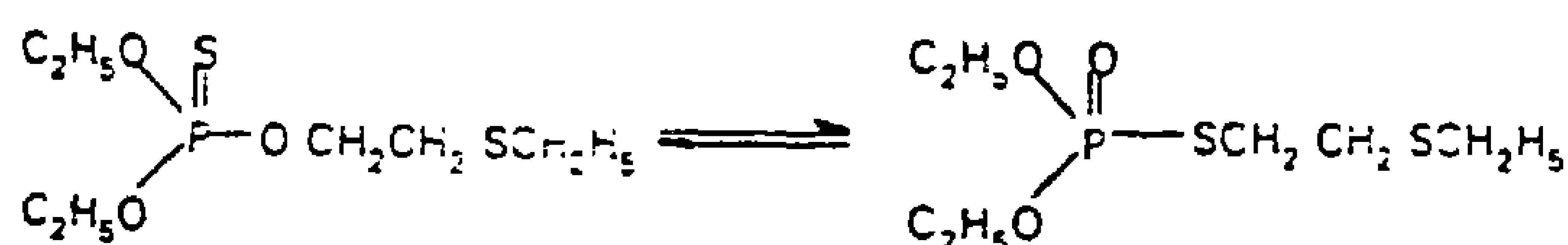


- **Demeton: (Systox, O,O-Diethyl-2-ethylmercepto ethyl thiophosphate)**

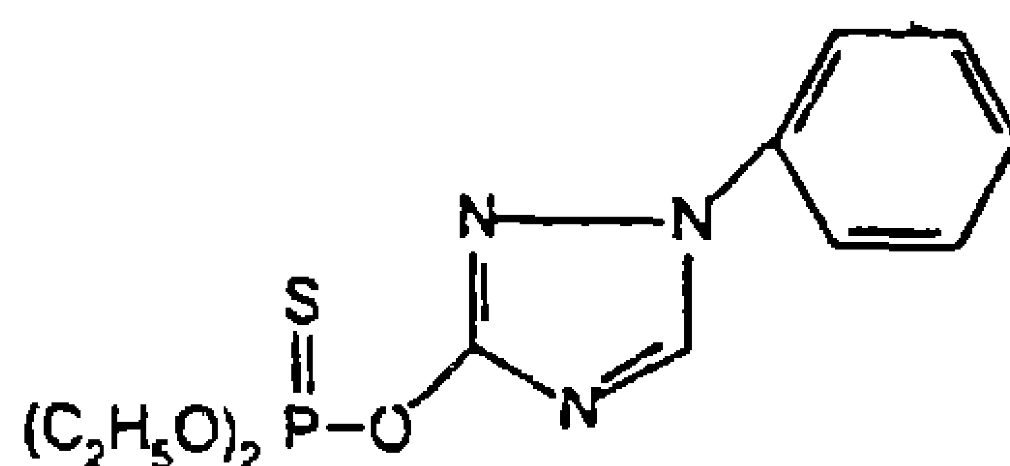
يحضر الديميتون بتفاعل ايثيل ميركابتون مع الايثيلين اكسيد ثم يعامل الناتج ٢-ايثيل ثيو اثيانول مع الداي ايثيل فوسفورو ثيونو كلوريدات في وجود حامض رابط.



هذا المركب غير ثابت علي هذه الصورة. يحدث للمركب تشابة جزئي ثيونو-ثيول ومن ثم فان الديميتون او السيستوكس التجاري يحتوي علي مخلوط متزن من ٣٠% مشابة الثيولو (ايثيل ثيو) ايثيل فوسفوروثيولات و ٧٠% من مشابة الثيونو اوكسي-اوكسي-داي ايثيل ٢-ايثيل ميركابتو ايثيل ثيوفوسفات

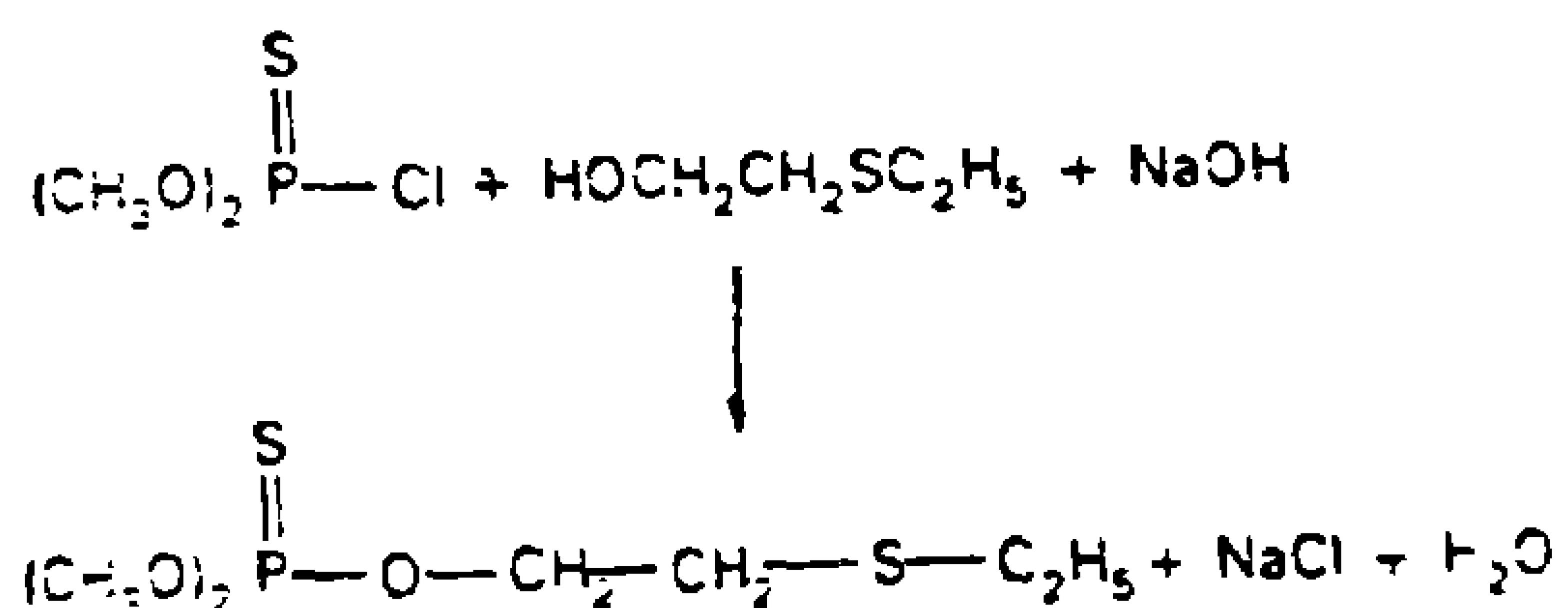


- **Triazophos: (O,O-diethyl O-(1-phenyl-1H-1,2,4 triazol-3-yl), phos phorothioate)**



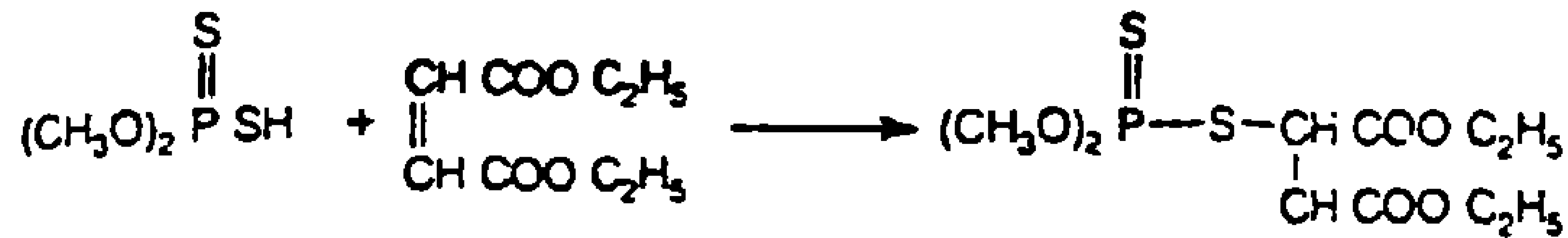
- **Methyldemeton: (Metasystox, O,O-dimethyl-2-ethyl mercapt-oethyl thiophosphate)**

يحضر الميثيل ديميتون (٣٠% ثيولو ، ٧٠% ثيونو) بتفاعل ٢-هيدروكسي داي ايثيل سلفيد مع الداي ميثيل كلوروثيوفوسفات في وجود المستقبل HCl

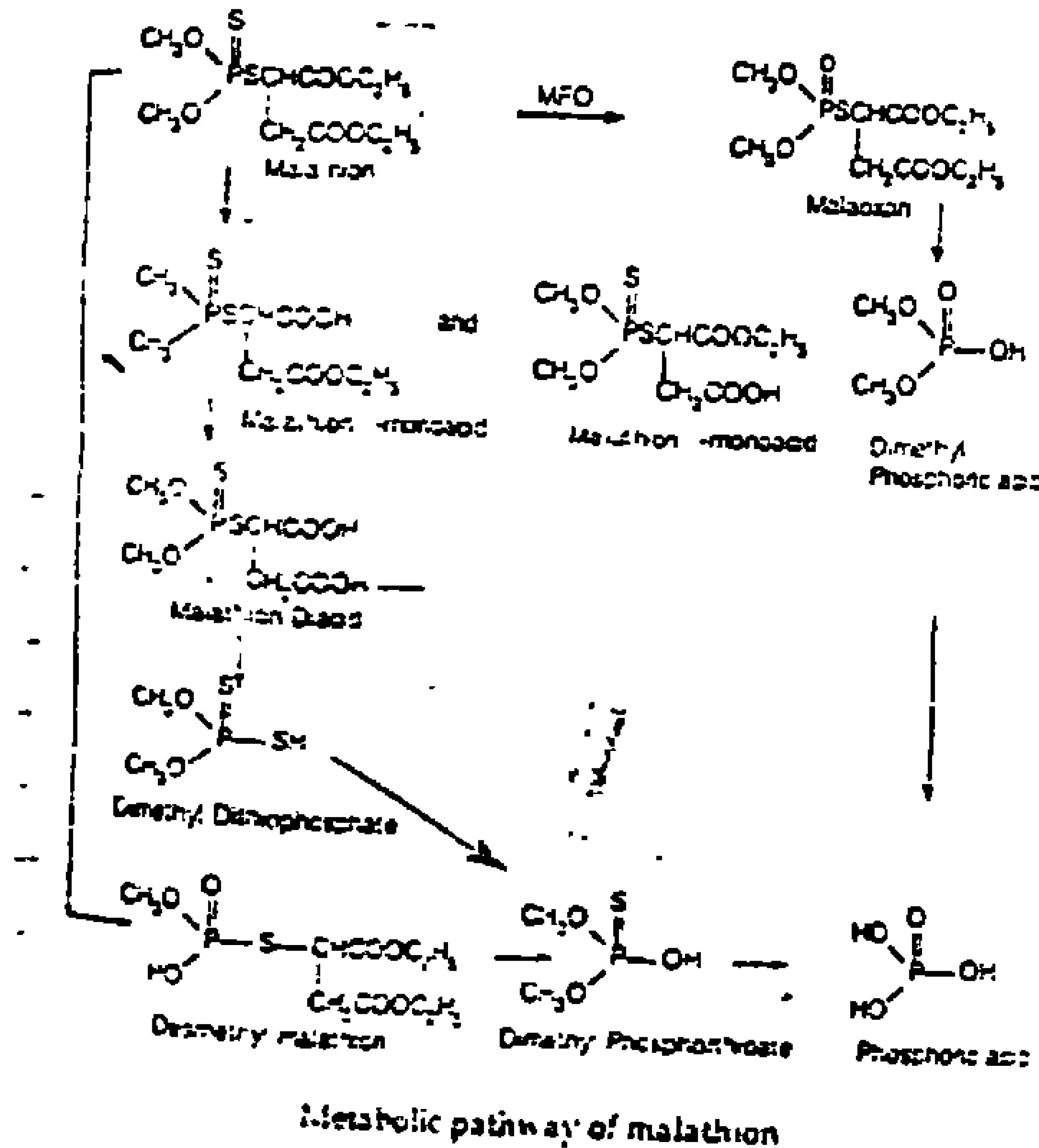


- **Malathion (O,O-dimethyl-S-(1,2-dicarbethoxyethyl-dithiophosphate)**

يخلق المالاثيون بتفاعل دايميثيل داي ثيوفوسفوريك اسيد مع استر حامض الماليك في وجود عامل مساعد قاعدي



يتم تمثيل المالاثيون في النباتات على النحو التالي في المسارات التالية:



Metabolic pathway of malathion

- **Dimethoate (Rogor, O,O-Dimethyl-S-(N-methyl-carbamoylmethyl) di- thiophosphate)**

يتم انتاج الدايمثوات بتفاعل ملح البوتاسيوم لحامض دايميثيل داثيوفوسفوريك مع ن- ميثيل - كلورو اسيتاميد



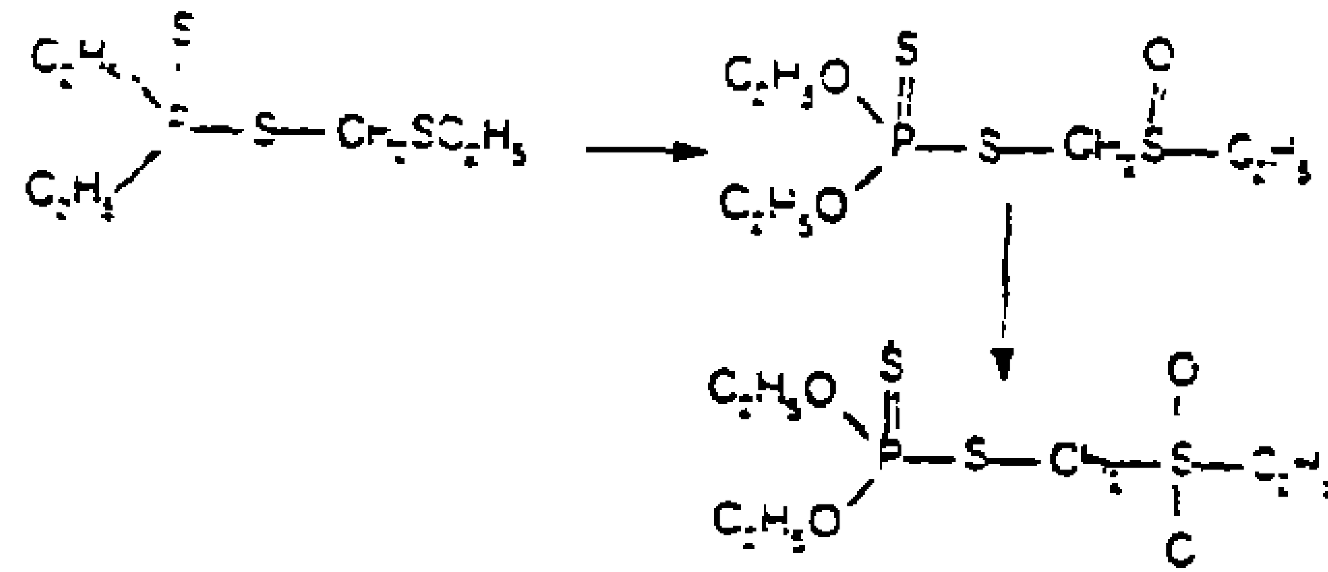
ينهار الدايمثوات ببطئ في الانسجة النباتية في ثلاث عمليات في نفس الوقت وهي التحلل المائي لرابطة p-x والاوكسي-ثنائي المثللة مع تكوين مركبات اقل سمية والاكسدة لمشتق p=o وهو مثبط اقوي من الدايميثوات لانزيم الكولين استريز.

- **Thimet (Phorate, O,O-Diethyl-S-(ethylthiomethyl) dithiophosphate)**

يحضر الثيمت بتفاعل داي ايثيل داي ثيوفوسفوريك اسيد مع الفورمالدهيد وايثيل ميركابتان

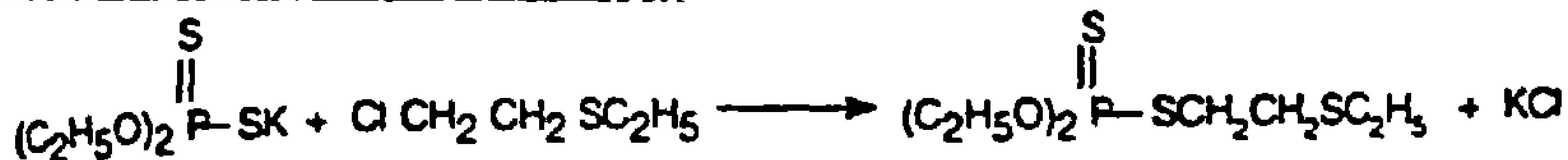


الكيميت مبيد جهازي يتاكسد في النباتات الي سلفوكسيد ثم سلفون



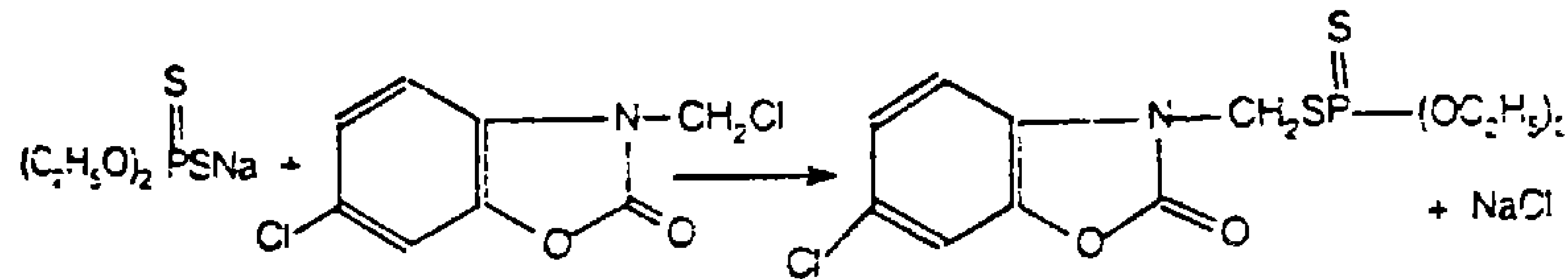
- **Disyston (Disulfoton, O,O-Diethyl-S-(2-ethylmercaptoethyl) dithio phosphate)**

يجهز الداي سيستون بمعاملة املاح الداي ايثيل دايثيوفوسفوريك اسيد مع ٢-كلوروداي ايثيل سلفيد. يتاكسد المركب الي سلفوكسيد ثم السلفون. من اهم عيوب المركب شدة سميتة علي الحيوانات.



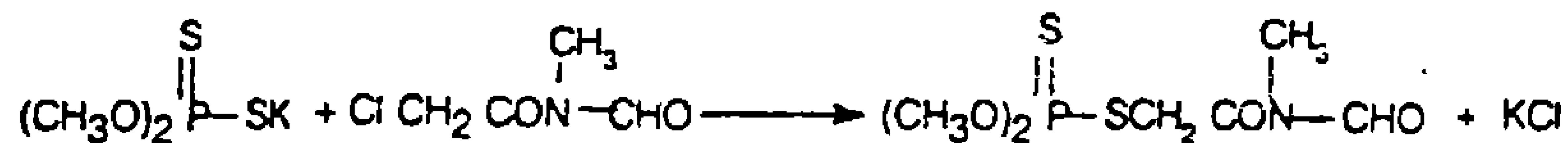
- **Phosalone (O,O-Diethyl-S-(6-chlorophenoxozolinyl-3-methyl) dithio phosphate)**

يحضر الفوزالون بواسطة تكثيف صوديوم داي ايثيل ثيوفوسفات مع ٦-كلورو-٣-كلورو ميثيل بنزواكسازولون



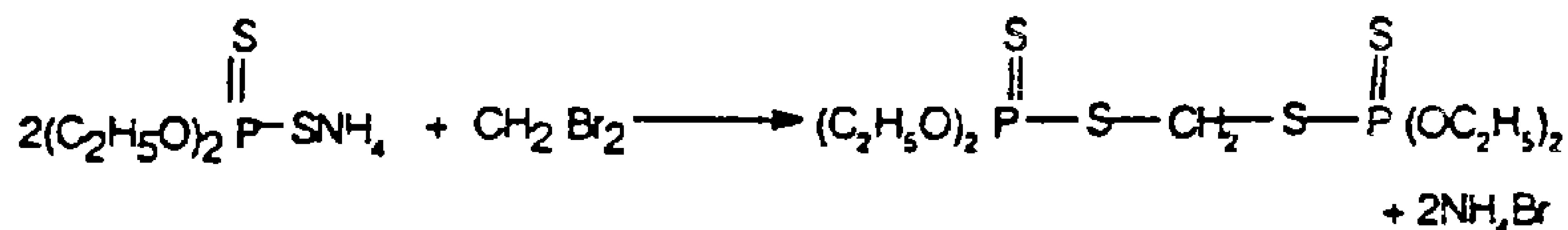
- **Formothion (O,O-Dimethyl-S-(N-methyl-N-formylcarbamoylmethyl phosphorodithioate)**

يحضر الفورموثيون بواسطة تفاعل ملح البوتاسيوم للداي ميثيل داي ثيوفوسفوريك اسيد مع ن-فورميل-ن-ميثيل كلورواسيتاميد



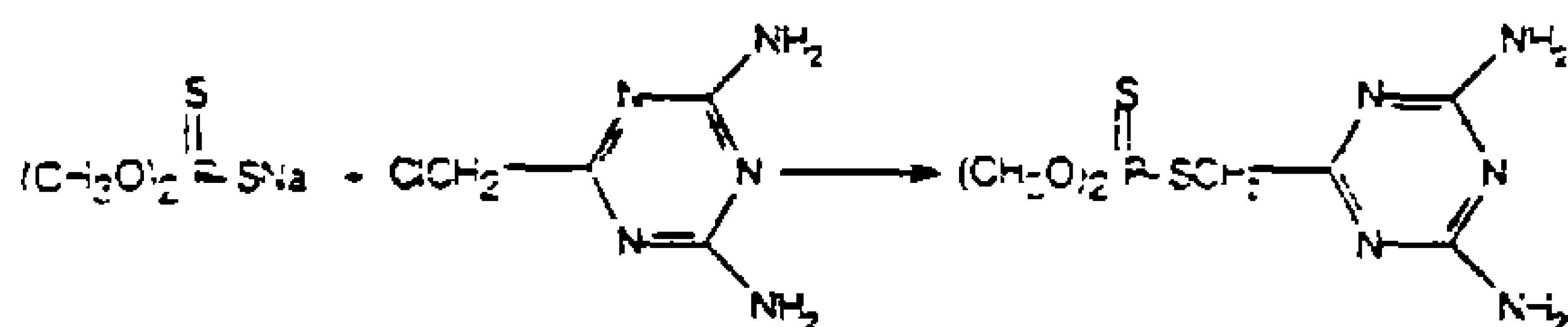
- **Ethion (O,O,O,O-tetraethyl-S,S-methylenebis dithiopho-sphate)**

يحضر الاثيون بتكثيف املاح الداي ايثيل داي ثيوفوسفوريك اسيد مع الداي بروموميثان



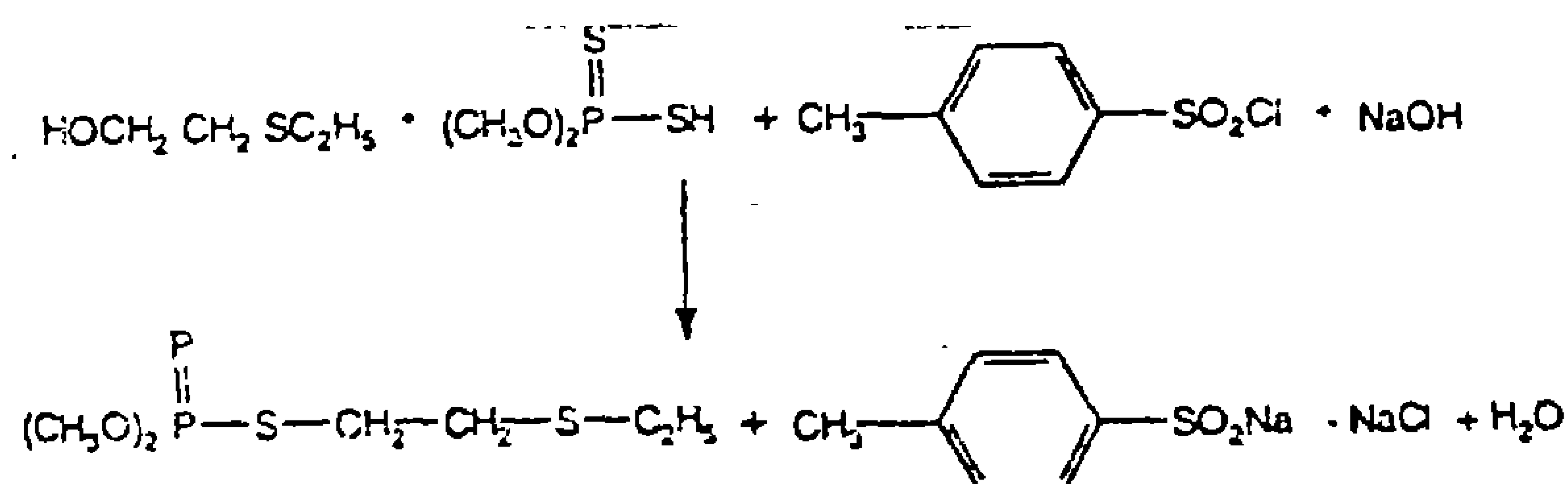
- **Menazon (S-4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-methyl), O,O dimethyl phosporodithioate, Sayfos)**

يتم تخليق المينازون بتفاعل ٢-كلوروميثيل -٤و٦-داي امينو-١و٣و٥-ترايازين مع ملح الصوديوم اوكسي-اوكسي-S- ايزوكسي كربونيل ميثيل فوسفوروثيوات



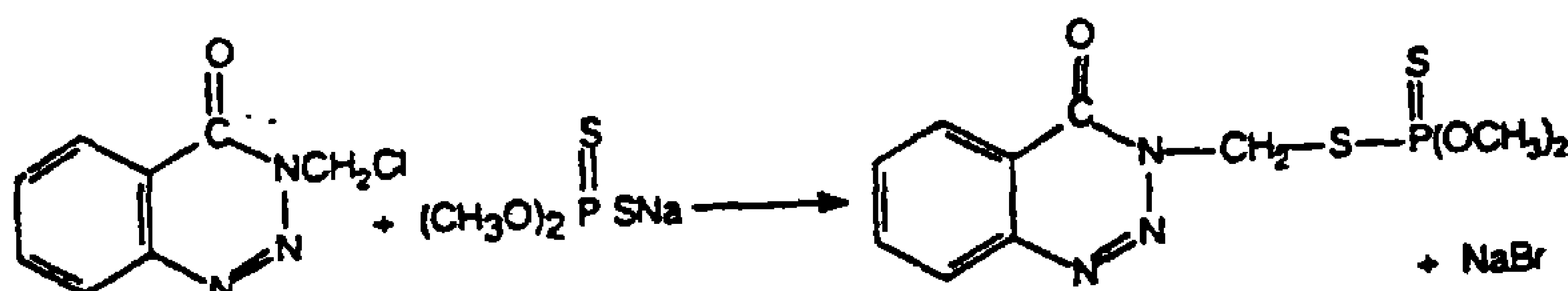
- **Ekatin (Thiometon, O,O-Dimethyl-S-2(ethylmercaptoethyl) dithio phosphate)**

يحضر الايكاتين بتفاعل ٢-هيدروكسيل داي ايثيل سلفيد مع داي ميثيل داي فوسفوريك اسيد والبارا-تولوين سلفونيل كلوريد في وجود ايدروكسيد الصوديوم



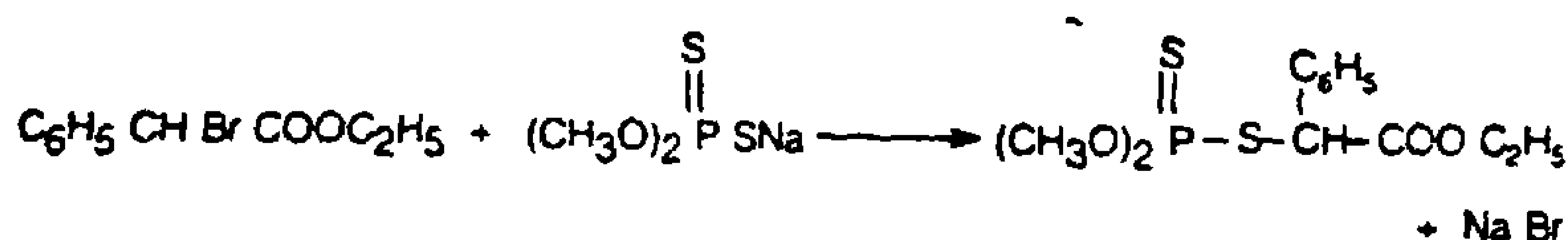
- **Guthion (Azinphos, O,O-dimethyl-S-(3,4-dichloro-4-keto-1,2,3-benzotriazinyl-3-methyl dithiophosphate)**

يحضر الجوثيون بتفاعل ن-هالو-ميثيل للمركب ازيميدوبنزويل مع املاح داي ميثيل داي ثيو فوسفوريك اسيد



- **Cidial (Phenthoate, O,O-dimethyl-S-(1-carboethoxy benzyl) dithio phosphate)**

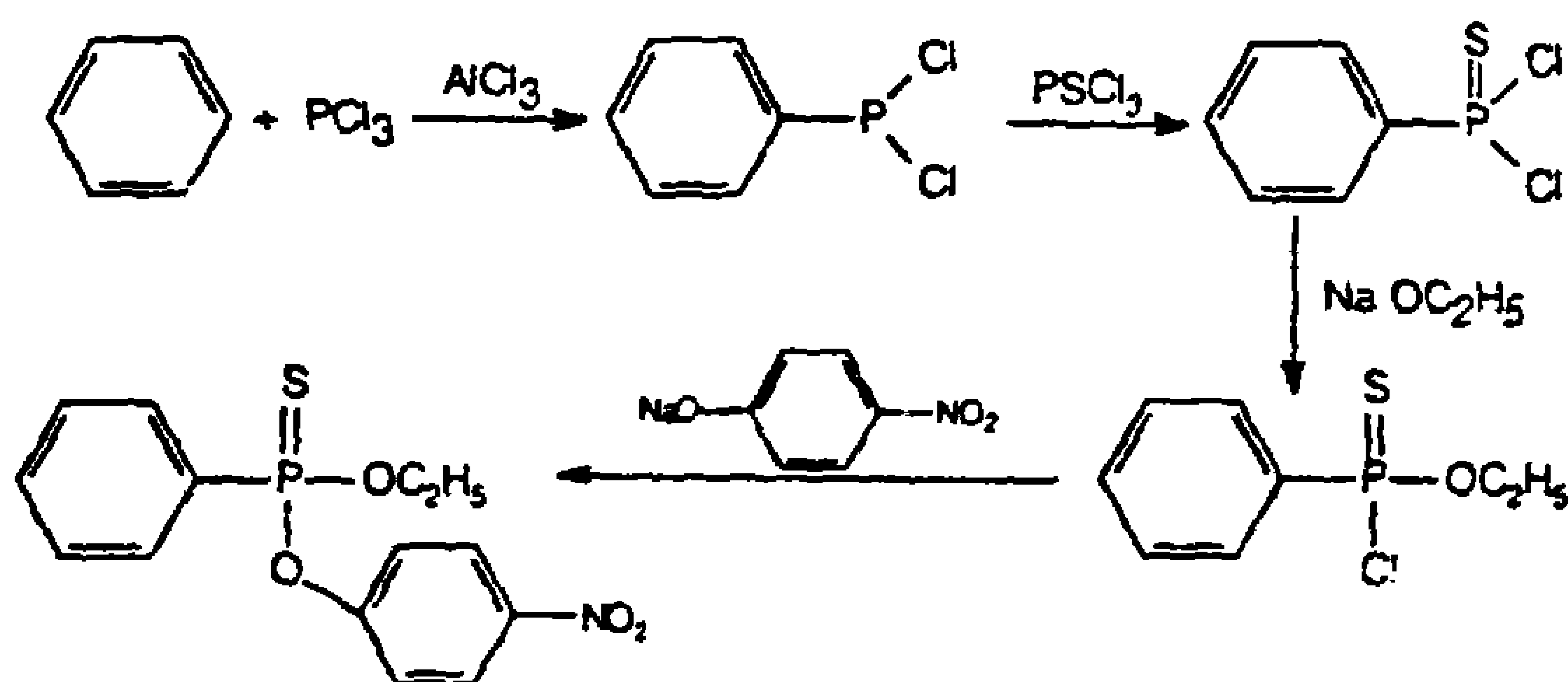
يحضر السيديال بتفاعل ملح الصوديوم للدايميثيل دايثيوفوسفات مع ايثيل-الفا-بروموفينيل اسيتات



⇦ مشتقات حامض الفوسفونيك Phosphonic acid derivatives

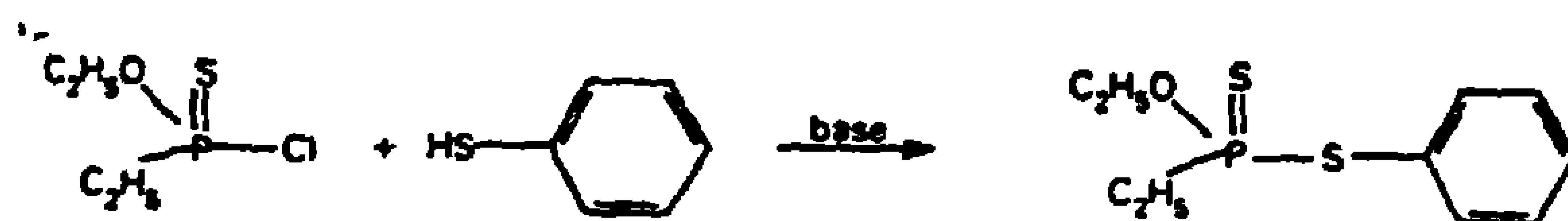
- **EPN (O,ethyl O-(4 nitrophenyl) phenyl phosphonothioate)**

يتفاعل البنزين مع الفوسفور تراي كلوريد في وجود كلوريد الالومنيوم للحصول علي بنزين فوسفونوداي كلوريدات وهذا يتفاعل مع الفوسفور ثلاثي الكلوريد او الكبريت العنصري للحصول علي بنزين فوسفونودايكلوروثيوات والذي يتفاعل مع صوديوم اثيوكسيد ثم ملح الصوديوم للبارا-نيتروفينول.



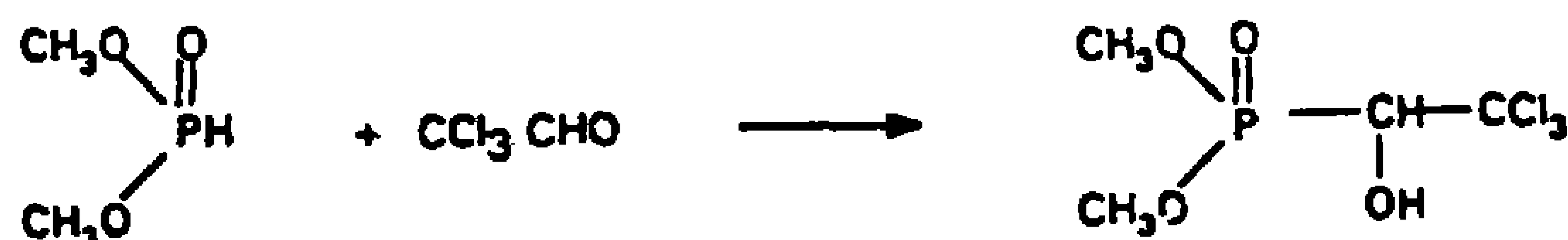
- **Fonophos (O-ethyl-S-phenyl ethane phosphonodithioate)**

يجهز الفونوفوس بمعاملة اوكسي – ايثيل ايثان فوسفونوثيوكلوريدات مع الثيوفينول في وجود قاعدة



- **Diptrex (O,O-Dimethyl-(1-hydroxy-2,2,2-trichloro) ethyl phosphonate)**

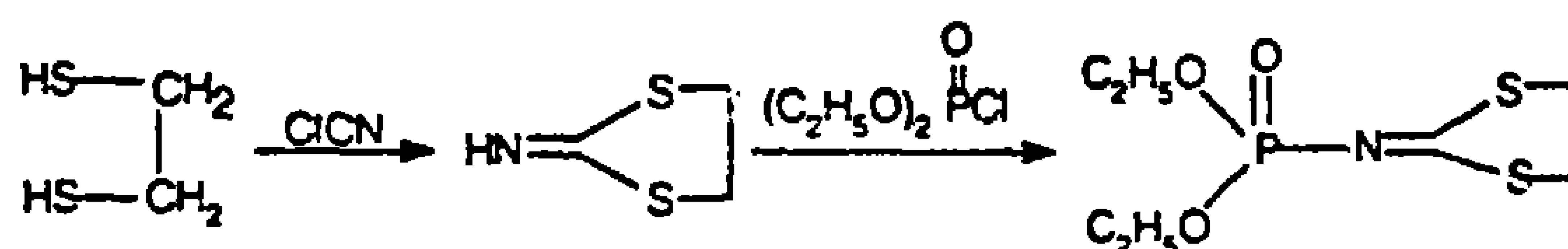
يخلق الدبتركس عن طريق اضافة دايميثيل فوسفونات الي الكلورال



⇦ استر اميدات حامضي الفوسفوريك وحامض فوسفوروثيويك

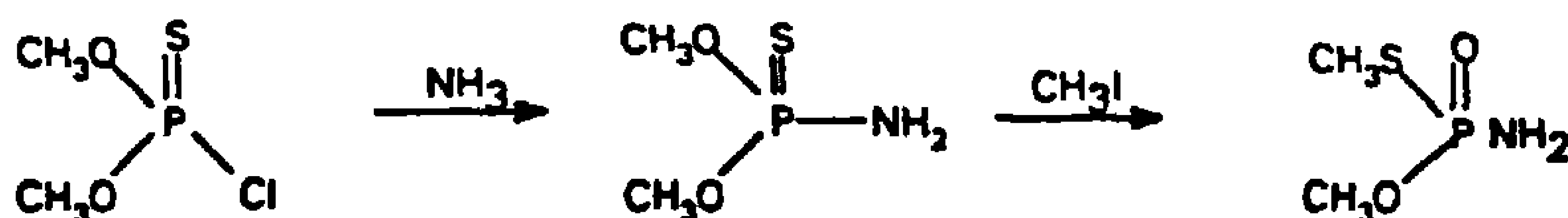
- **Phospholan** **(O,O-Diethyl-N-(1,3-dithiolan-2-ylidene) phos-phoromidate)**

يجهز الفوسفولان بتفاعل اثيلين ١و٢-داي ثيول مع كلوريد السيانوجين ويتبع ذلك تفاعل ٢-ايمينو-١و٣-داي ثيولان مع الداي اثيل فوسفوروكلوريدات



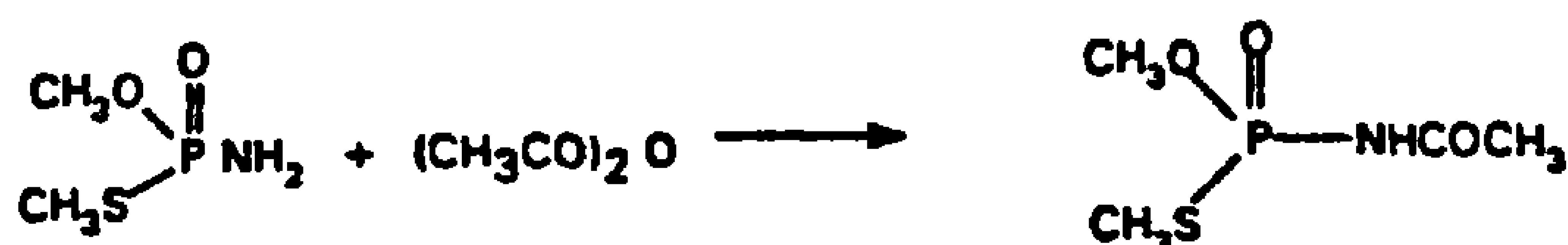
- **Methamidophos (Tamaron, O,S-Dimethyl phosphoroth-ioamidate)**

يجهز الميثاميدوفوس عن طريق تحويل دايميثيل فوسفورو ثيوكلوريدات مع الامونيا لتكوين اوكسي-اوكسي-دايميثيل فوسفورو ثيواميدات وهذا وفي وجود ايوديد الميثيل تحدث له تكوين مشابهات الثيونو-ثيولو ويتحول الي مشتق O,S-dimethyl



- **Acephate** **(Orthene, O,S-Dimethyl N-acetyl phosphora-midothiolate)**

اسيفات هو مشتق ن-اسيتايل للمبيد الحشري ميثاميدوفوس ويحضر باستلة الميثاميدوفوس مع حامض انهدريد في وجود كلوريد الزنك وكلوريد الحديد

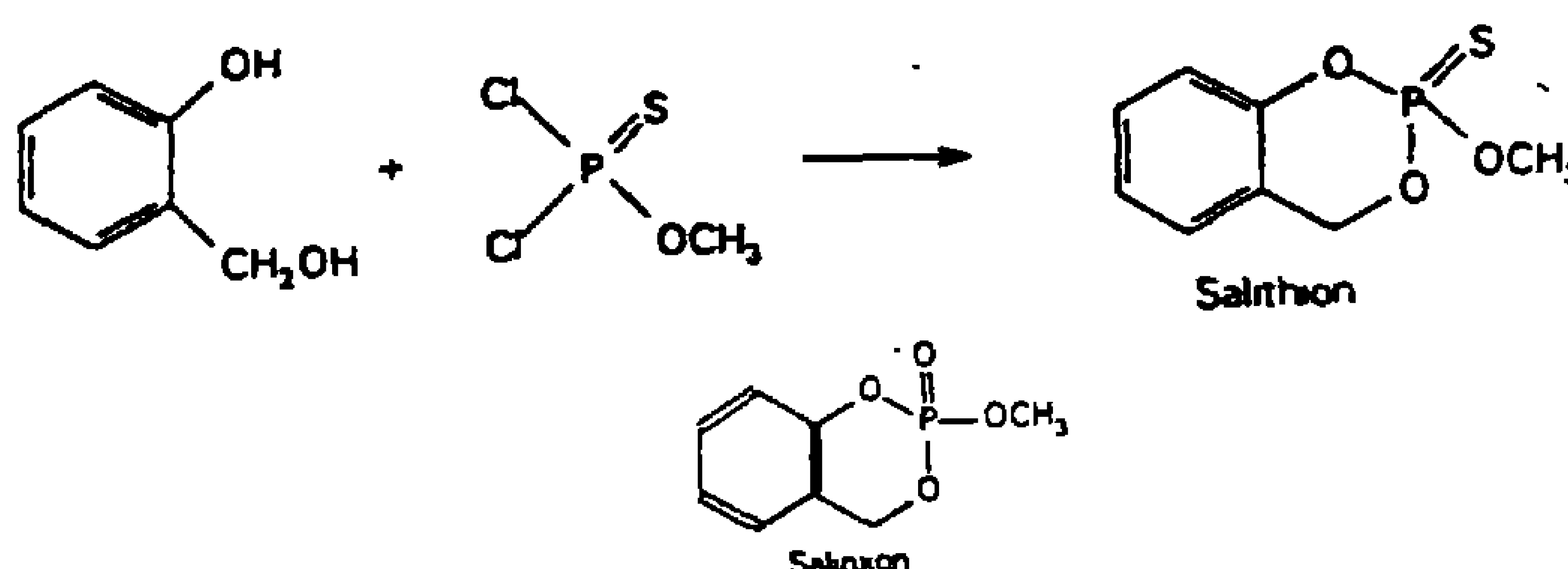


⇦ الفوسفات الحلقية والفوسفوروثيوات

Cyclic phosphates and phosphorothioates

- **Salithion (2-methoxy-4H-1,3,2-benzodioxophosphorin-2-sulphide) and Salioxon (2-methoxy-4H-1,3,2-benzodioxaph-osphoran-2-one)**

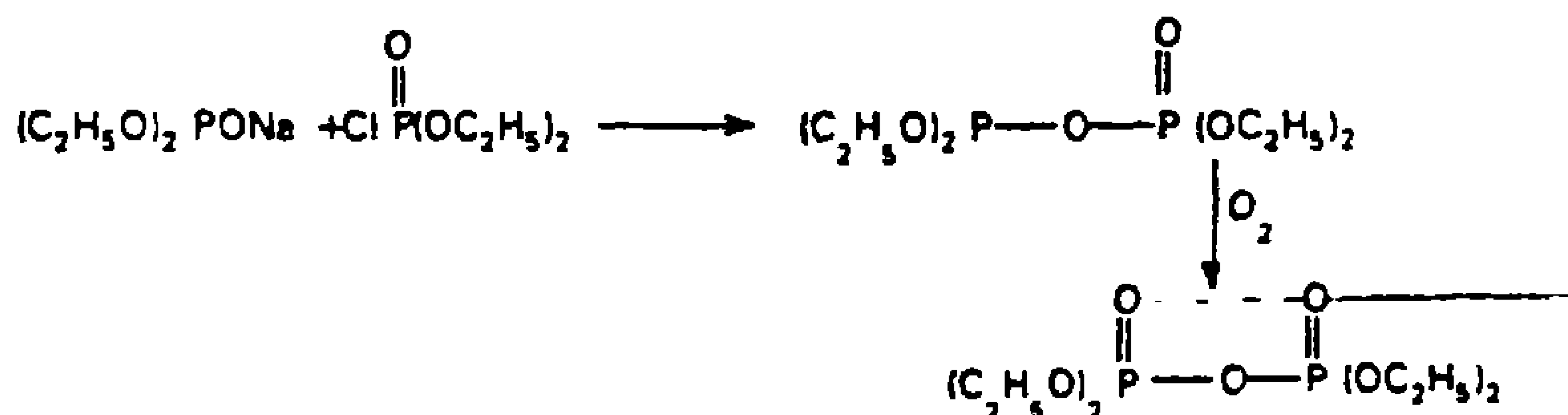
من بين الفوسفات الحلقية توجد مشتقات ابادية للحشرات للساليكسون Salioxon ومشتق الثيونو للسالثيون. يجهز السالثيون بمعاملة السالجنين مع الميثيل فوسفورو دايكلوروثيوات



⇦ مشتقات حامض البيروفوسفوريك **Derivatives of pyrophosphoric acid**

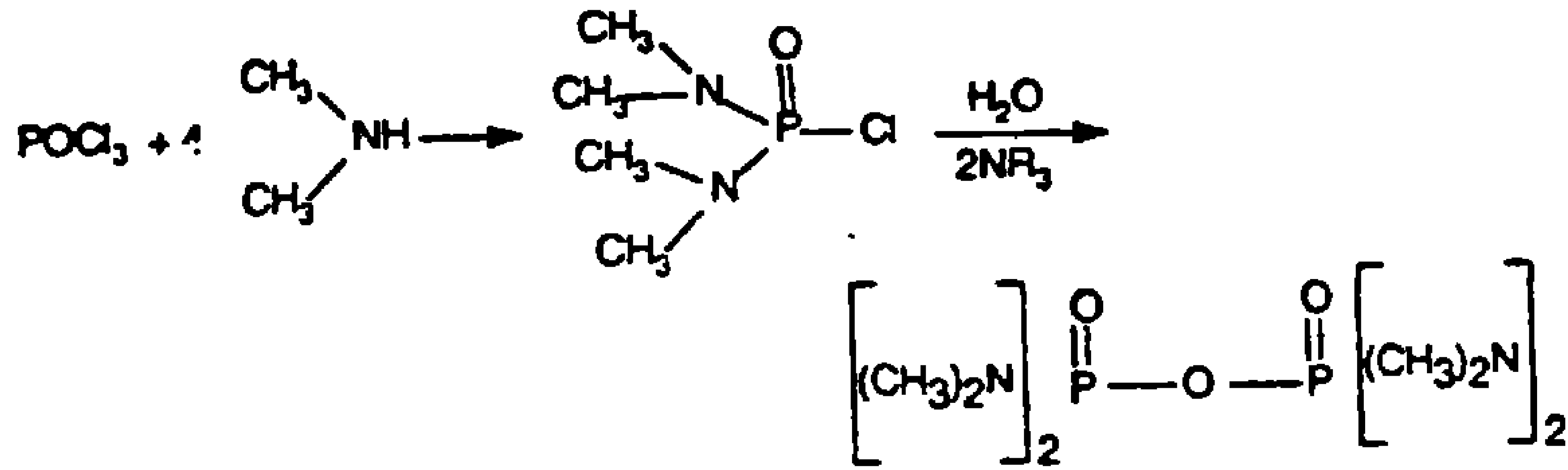
- **Tetraethylpyrophosphate**

يخلق تترا ايثيل بيروفوسفات بتفاعل داي ايثيل فوسفيت مع داي ايثيل فوسفوروكلوريدات ثم يتبع ذلك الاكسدة. هذا المركب مقيد الاستخدام بسبب سميته العالمية



- **Schradan (Octa methyl pyrophosphoamide)**

يحضر الشرادان بمعاملة الداي ميثيل امين مع الفوسفور اوكسي كلوريد في وجود الامين الرباعي

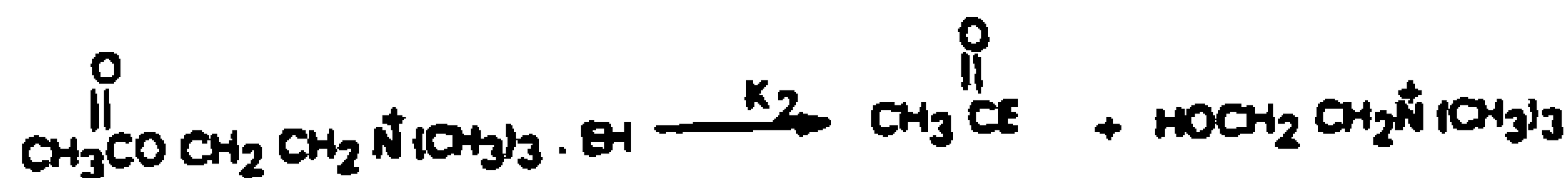


كيفية احداث الفعل في المبيدات الفوسفورية والكاربامات Mode of action

الاسيتايل كولين استريز من المكونات الضرورية للنظم العصبية في الحشرات والثدييات حيث يلعب دورا هاما في نقل النبضات العصبية. انزيم الاسيتايل كولين استريز يساعد في التحلل المائي للاسيتايل كولين الي الكولين وحمض الخليك.

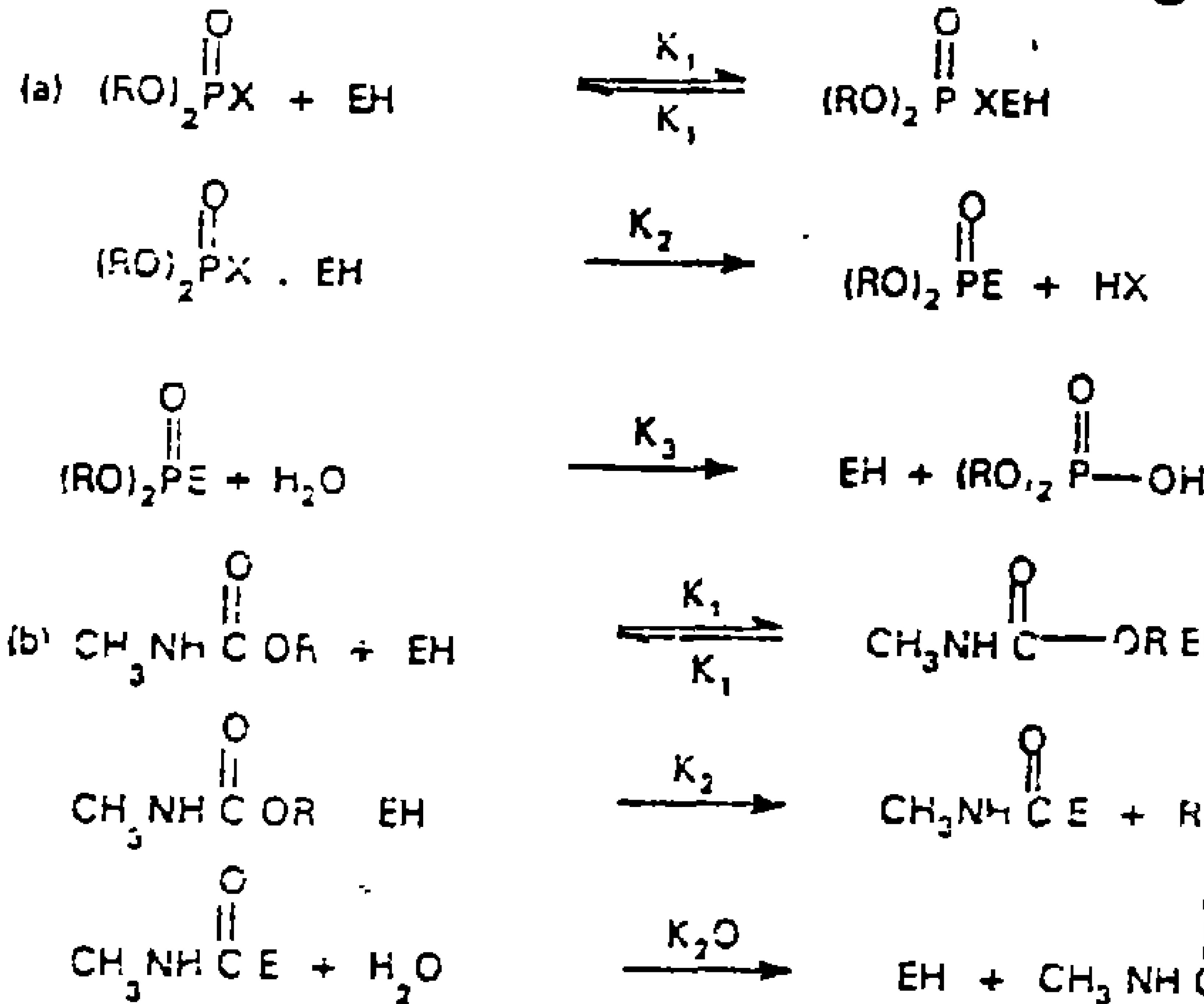
المبيدات الفوسفورية والكارباماتية تحدث فعلها الابادي علي الحشرات عن طريق فسفرة او كربملة carbomylate انزيم الاسيتايل كولين استريز. في غياب الانزيم الفعال يحدث تراكم للاسيتايل كولين مما يعمل علي عنفوانية وظيفة الجهاز العصبي. هذا يؤدي الي ظهور اعراض التسمم الكوليني في الحشرات علي شكل نشاط زائد واورام وارتجافات وشلل ثم الموت. التحلل المائي العادي للوسيط للاسيتايل كولين الي الكولين كما يلي:







التفاعل بين الاستريز والمثبطات الفوسفورية او الكارباماتيه من النوع ثنائي الجزئ SN2 والموضع في المعادلات التالية:



◆ العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية:

Structure activity relationship

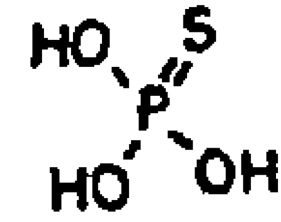
الفوسفات Phosphates:

المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية عبارة عن مشتقات استر الفينيل الذي يحتوي علي مجموعة الكترونية ساحبة بوجة عام مثل الهالوجينات واستر الكربوكسيليك او مجموعة الاميد علي الموضع. السمية تعتمد علي تطور الشحنة الموجبة ve+ علي الفوسفور والتي تحفز بواسطة توجة وانتقال الالكترونات تجاه حلقة الاريل. هذا يعتمد علي التفرق او الاحلال. كلما كانت ثوابت التفرق عالية مثل الكحول او الفينول او الحامض كلما كان المركب اكثر سمية عندما يزداد طول شقوق الالكيل في الاسترات والاميدات تتناقص السمية. اقصي سمية تحدث مع العديد من مخاليط استرات حامض الفوسفوريك مثل مشتقات الداي ايثيل. الداي ايثيل فوسفات اقل سمية للحشرات والثدييات. نشاط فوسفات الاحلالي في الوضع (1) اعلي عما هو الحال مع الاحلالات علي الوضع ٢ ، ٣.

الثيوفوسفات Thiophosphates:

الثيوفوسفات اكثر امانا من الفوسفات من وجة نظر السمية علي الثدييات. في الثيوفوسفات تعتمد السمية علي طبيعة المجاميع R.CH3 ، C2H5 حيث تكون اكثر سمية من مجاميع الالكيل العالية. لم تلاحظ أي سمية للثيوفوسفات عندما لم يتم احلال

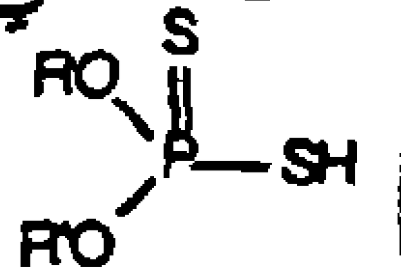
حلقة الاريل بالمجاميع الدالة الاخري. تزداد سمية الثيوفوسفات اذا كانت الاحلالات هي NO2 – SCH3 ، سلفوكسيد ، سلفون ، وفي الوضع بارا. عندما يحدث احلال مزدوج في الوضع ٣ ، ٤ تتناقص السمية علي الثدييات دون أي تغيير في السمية علي الحشرات. الثيوفوسفات لها التركيب البنائي التالي:



اذا كانت ذرات الكربون في مجموعة الالكوكسي اكثر من (٤) تنقص الفاعلية. عدد مجاميع الميثيلين (-CH2-) بين الفوسفور (P) والكبريت (S) يجب الا تزيد عن ٢ لان الفاعلية سوف تتناقص. اذا وجدت اكثر من ثلاثة ذرات كربون تنقص الفاعلية وقد وجدت اقصي سمية في 1C. اذا كان ذرة الفوسفور متصلة بحلقة عطرية تنقص السمية.

الداي ثيوفوسفات:

كل مشتقات حامض داي ثيوفوسفوريك اقل سمية علي الثدييات من المشتقات المقابلة لحمض الثيونوسفوريك. كل مشتقات الداي ثيوفوسفوريك اسيد لها التركيب الاتي:



حيث R`,R عبارة عن شقوق ميثيل وهي اقل ثباتا من استرات الايثيل المقابلة كمبيدات حشرية. الزيادة في عدد ذرات الكربون في هذه الشقوق تزيد من النشاط الابادي علي الحشرات. تم الحصول علي اقصي فاعلية مع داي الكيل اريل فوسفوروثيونات في حالة ما اذا كانت مجموعة الاحلال في الوضع بارا ويجب ان تكون جاذبة للالكترونات. ادخال احلال ثاني علي حلقة البنزين مثل الكلورين او مجموعة ميثيل يقلل من السمية علي الثدييات دون أي نقص في النشاط الابادي علي الحشرات. الاحلال في الوضع ميتا Meta فعال في تحقيق الفعل الابادي ضد الحشرات. اذا حدث احلال لمجموعة الاريل بالحلقات العطرية غير المتجانسة تحتفظ المركبات بفعلها الابادي علي الحشرات بينما تقل السمية علي الثدييات.

احماض البيروفوسفوريك:

تقل الكفاءة الابادية لمشتقات حمض البيروفوسفوريك علي الحشرات مع زيادة حجم شق الاستر. ادخال ذرة كبريت في الفوسفور يخفض من سمية المركب علي الثدييات دون احداث أي نقص في الفعل الابادي علي الحشرات. ادخال ذرة كبريت ثالثة علي الفوسفور يقل من الكفاءة ضد الحشرات.

احماض الفوسفوريك:

في هذه الاحماض تكون سمية الميثيل والايثيل فوسفوريك اسيد علي الثدييات اعلي من مشتقات حمض الفوسفوريك. مشتقات حمض الثيوفوسفوريك اقل سمية عن احماض الثيوفوريك thiophoric. زيادة حجم شق الايدروكربون المرتبطة بالفوسفور يقلل من الفعل الابادي علي الحشرات.

الاسترات الحلقية:

مشتقات الاستر الحلقي للفوسفات وجد ان استرات الفوسفات خماسية الحلقة شديدة التفاعلية ولكنها مثبطات ضعيفة للاسيتايل كولين استريز. من جهة اخري وجد ان الفوسفورو اميدات خماسية الحلقة لها فعل متوسط علي تضاد الكولين استريز والنشاط الابادي ضد الحشرات. استرات الفوسفات سداسية الحلقة ليست ثابتة بما فيه الكفاية ومن ثم يكون فعلها ضعيف. التاثيرت الضعيفة في النحل قد ترجع الي التاثيرات الاستراتية للتراكيب الحلقية.

عدم التماثل Asymmetry:

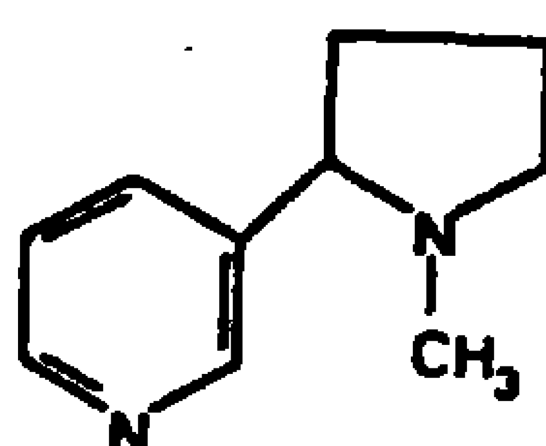
تتاثر السمية بعدم التماثل. المشابة اليساري Leavo للاوكسي-ايثيل-كب-٢(اثيل ثيو)-اثيل فوسفونوثيولات له سمية اكثر عشرات مرات من المشابة اليمني dextro isomer. المشابة اليساري للاوكسي -كب-دايميثيل بارا-نيتروفينيل فوسفوروثيولات حوالي ٥ مرات اكثر سمية من المشابة اليميني. عدم التماثل في شق السكسينات لمبيد المالااوكسون يؤثر علي نشاط المثبطات علي الاستريزيس. المشابة d-Malaoxon افضل ٥ مرات من l-isomer في تثبيط الاسيتايل كولين استريز.

المبيدات الحشرية النباتية Botanical insecticides

- **Nicotine (3-(1-methyl-2-pyrrolidyl) pyridine)**

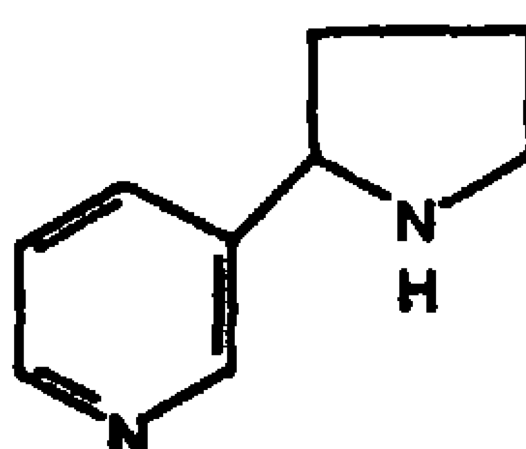
النيكوتين:

عبارة عن الكالويد يوجد في اوراق الدخان. يوجد النيكوتين في النباتات علي صورة ملح حامض الستريك والماليك حتي ١-٨%. يحول الي كبريتات النيكوتين الثابت من جراء المعاملة بحامض الكبريتيك.

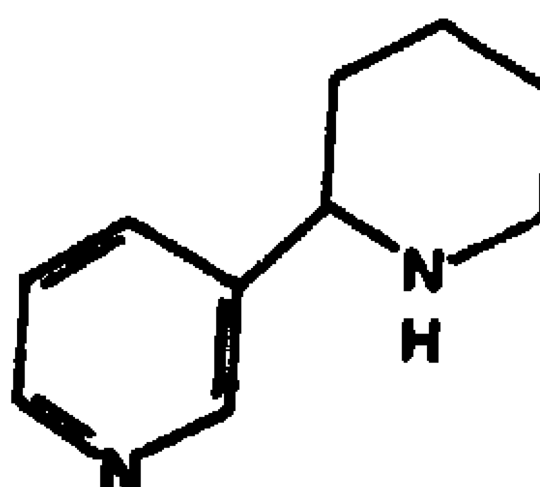


النورنيكوتين:

يحدث في الصورة d,I الاول يوجد في D.hopwoodii والثاني في N.soluestris



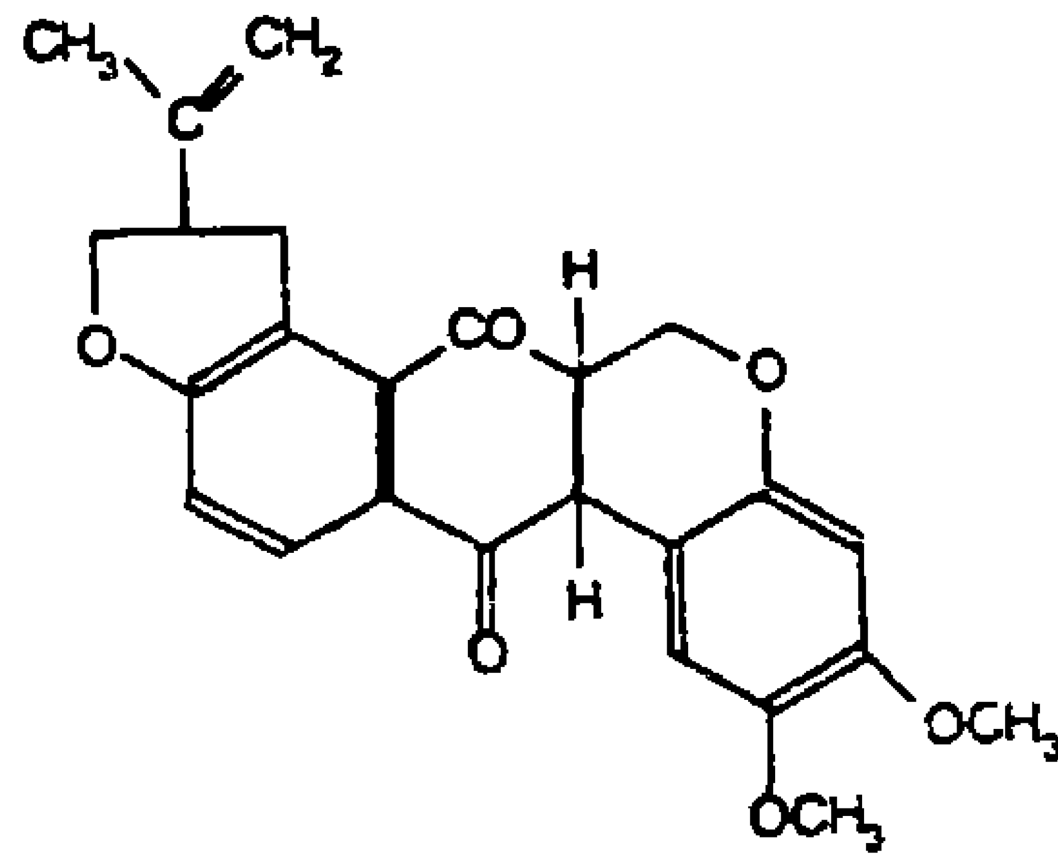
الاناباسين: يوجد في حشيشة A.aphylla وله فعل ابادي ضد حشرات المن.



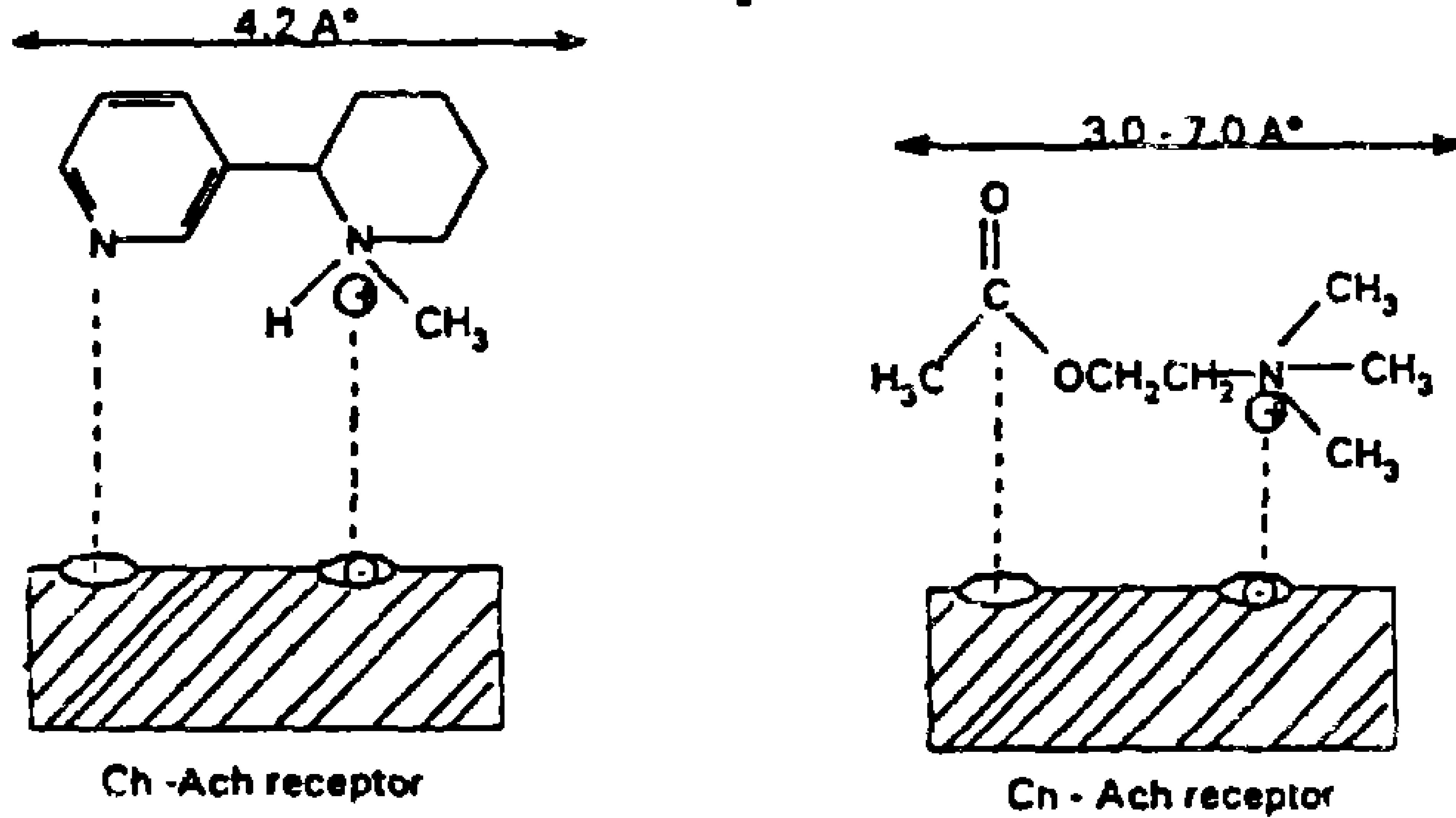
المتطلبات الضرورية لاحداث الفعل والسمية للنيكوتينيودز هي: حلقة بيريدين، ذرة نتروجين عالي القاعدية، عدم احلال في الوضع الفا لحلقة البيريدين، قاعدية المركب في غاية الاهمية حيث يجب ان تكون قيم pka لشق نتروجين البيريدينيل اعلي من ٥,٨ ويفضل ان تكون ٧,٤-٩,٠. المسافة الادني بين ذرتي نتروجين حوالي ٤,٢ انجستروم وهذه المسافة تتفق مع المسافة بين المجموعتان الدالتان لجزئ الاسيتايل كولين.

*** Rotenone:**

الروتينون يوجد في جذور نبات الديريس Derris elliptica (من شرق الانديز والمالايا) ومن النوع L.utilis (من جنوب امريكا). يمكن استخلاص الروتينويدز من الجذور المسحوقة بواسطة المذيبات العضوية. فيما عدا هدرجة السلسة الجانبية ايزوبروبينيل التي تنتج ديهيدروروتينون الذي له سمية مساوية تقريبا للروتينون فان كل التغيرات الكيميائية الاخري تفق بوجة عام من سمية جزئ الروتينون.



عن احداث الفعل وجد ان النيكوتين يهاجم مستقبلات الاسيتايل كولين بما يماثل ويتطابق مع الكولين استريز. يحدث التثبيط اساسا عند الموقع الانيوني بواسطة الارتباط التنافسي لذرة نتروجين عالية القاعدية والتي تتاين في العادة عند رقم الحموضة الفسيولوجية. في نفس الوقت فان نتروجين البيريدينيل يساعد في فعل النتروجين عالي القاعدية عن طريق التاثير علي الحالة الالكترونية لبروتين المستقبل.

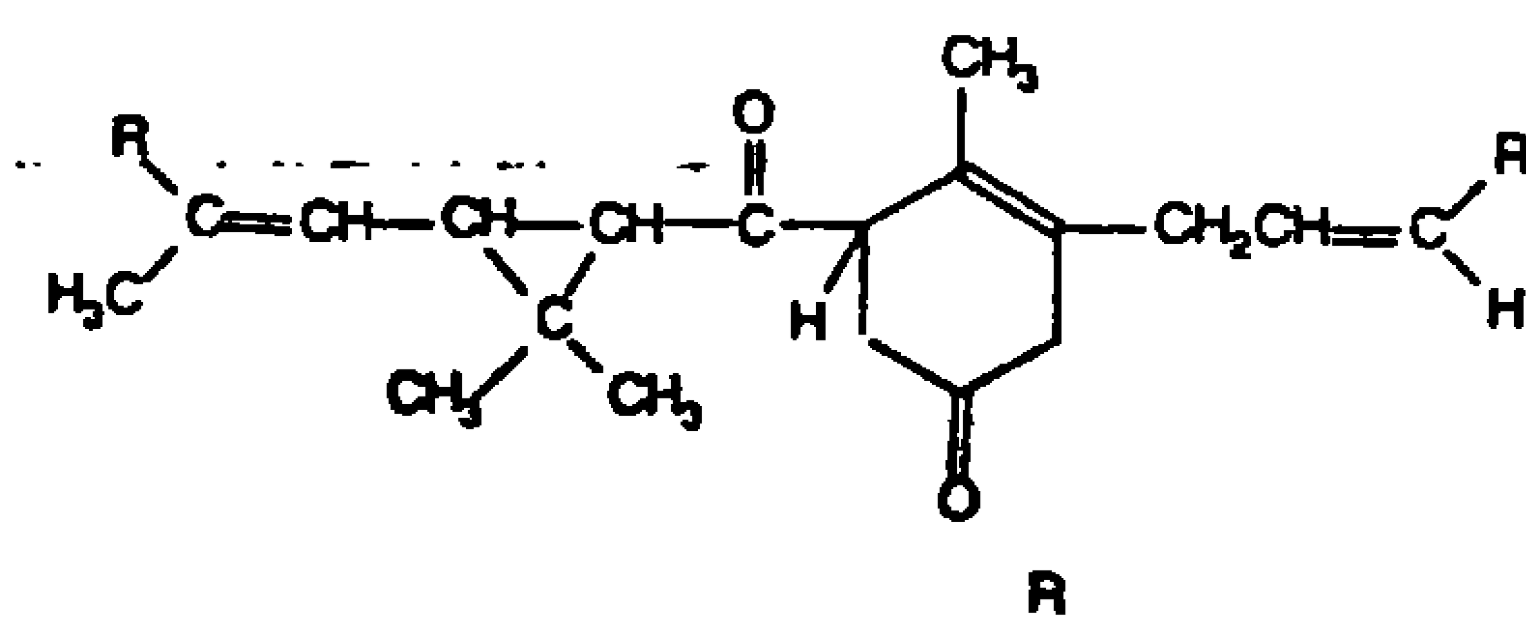


عن التسمم الذي يحدثة الروتينون وجد انه يرجع اساسا الي قابلية الروتينون او مقدرتة علي تثبيط التمثيل في الجهاز التنفسي. بشكل ادق نقول ان التاثير يرجع الي

تداخل الروتينون مع عملية نقل الالكترون بين نيوكلوتيد داي فوسفو بيريدين المختـــزل (DPNH) والسيتوكروم (b).

البيرثرينات Pyrethrin

البيرثروم يؤخذ من ازهار نبات كريزانثيمم سينيراريفوليوم المجففة. المكونات الفعالة في ابادة الحشرات اطلق عليها الاسم بيرثرينات من الناحية الكيميائية تعتبر البيرثرينات استرات عضوية تتكون من خليط من اثنين من احماض الكربوكسيليك وثلاثة كحولات كيتونية. هناك حزمة من الاسترات تعرف بمجموعة البيرثرين وتتكون من البيرثرين I وهو خليط من حامض الكريزانثمييك مع البيرثريلون وكذلك البيرثرين II وهو يتكون من خليط من حمض البيرثريك مع البيرثرولون. المجموعة او الحزمة الثانية هي استرات السنيرين وهي تتكون من سنيرين I وسينيرين II وتتكون من دمج السينيرالون مع حامض الكريزانثميك وحمض البيرثريك علي التوالي. المجموعة الثالثة اكتشفت عام ١٩٦٤ وتعرف باسترات الجاسمولين وهي تتكون من جاسمولين I وجاسمولين II تتكون بدمج الجاسمالولون مع حامض الكريزاثمييك وحمض البيرثريك علي التوالي.



	R	R
Pyrethrin I	$-CH = CH_2$	$-CH_3$
Pyrethrin II	$-CH = CH_2$	$-COOCH_3$
Cinenn I	$-CH_3$	$-CH_3$
Cinerin II	$-CH_3$	$-COOCH_3$
Jasmolin I	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
Jasmolin II	$-CH_2CH_3$	$-COOCH_3$

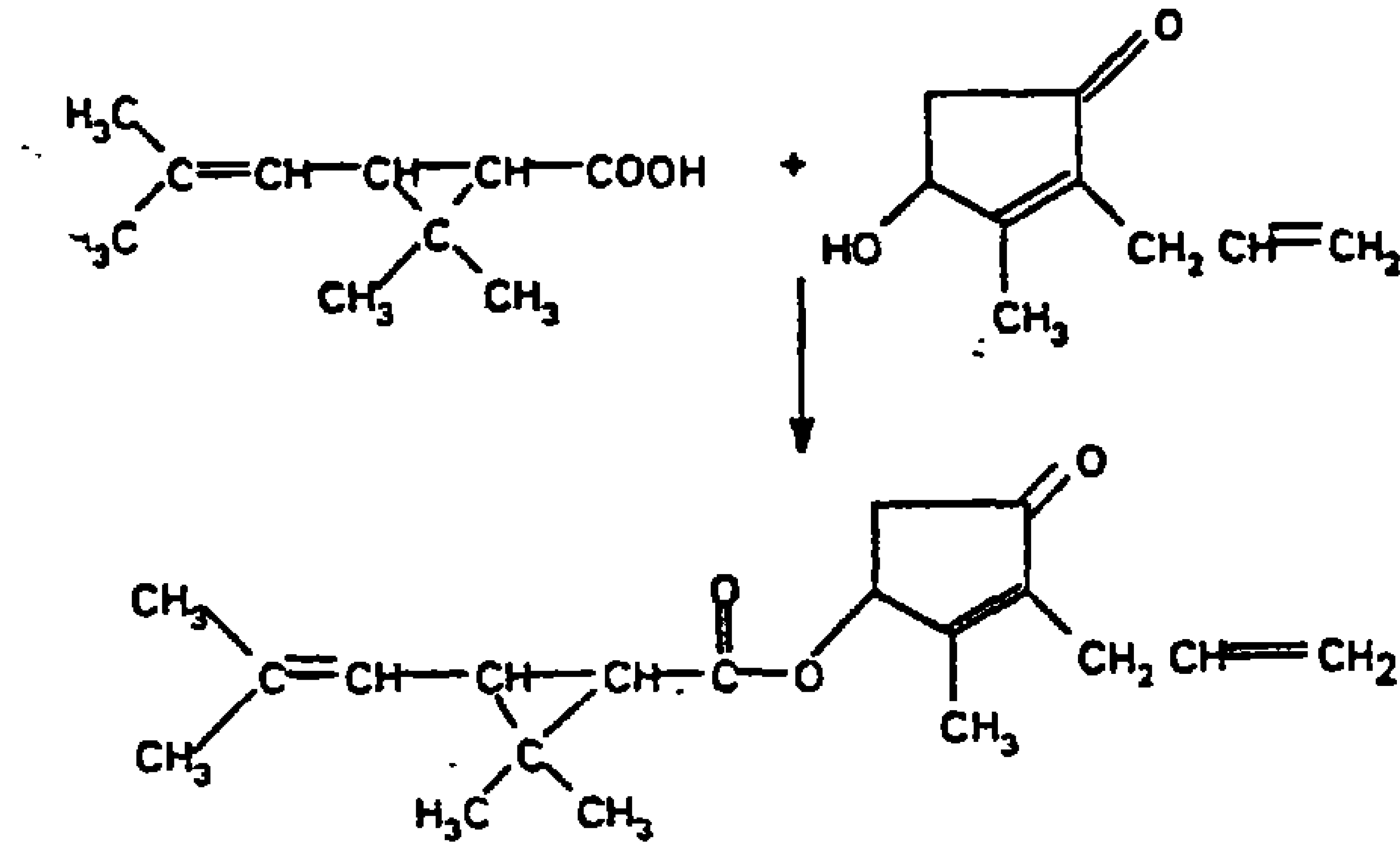
تتميز هذه المركبات بسرعة احداث الفعل وقلة سميتها علي الثدييات ونشاطها الواسع كمبيدات حشرية ونقص الثبات والقدرة علي الطرد للافة. عن العلاقة بين التركيب والفاعلية وجد ان المشابهات الاكثر فاعلية هي استرات الحامض في الوضع d-trans للكحولات d-cis. بالنسبة للفاعلية البيولوجية يكون من الضروري وجود مجموعة ايزوبيوتيلين ، حلقة داي ميثيل سيكلو بروبان للحامض ، مجموعة كيتون غير مشبعة للكحول الكيتوني ، وجود رابطة استر من الضرورات ، الاسترات المشتقة من حامض الكريزانثميك اكثر فاعلية عنها من حامض البيرثريك.

البيرثرويدات المخلقة synthetic pyrethroids:

من مميزات هذه المجموعة ان مركباتها ذات فعل عالي جدا علي الحشرات بجرعات منخفضة للغاية كما انها قابلةللانهيار الحيوي في الطبيعة. البيرثيريودات اكثر فعالية علي حشرات حرشفية الاجنحة والخنافس وصانعات انفاق الاوراق والبق. البيرثريودات ذات اثر باقي فعال ممتد لفترات طويلة وهي فعالة علي معظم الاطوار الحشرية بما فيها البيض. البيرثريودز لها فعل مانع للتغذية وطارد الحشرات كما انها تقاوم الغسيل بماء الامطار. الانجراف قليل مع هذه المركبات من مكان المعاملة بسبب قلة القطبية وقلة التطاير. من اهم عيوب مركبات البيرثريودز المختلفة انها غير جهازية وقد ادي الاسراف في استخدامها الي زيادة انتشار الامراض التي تسببها فطريات الخناق. استمرار استخدام هذه المركبات يزيد من حدوث الاصابة بالاكاروسات. بعض البيرثريودز ليس لها مضادات تسمم.

- **Allethrin (2-methyl-4-oxo-3-(2-propenyl)-2cyclopenten 1-yl)**

يحضر الا للثرين بواسطة استر حامض الكريزانثيميك المخلق ± مع كحول االليثرولون

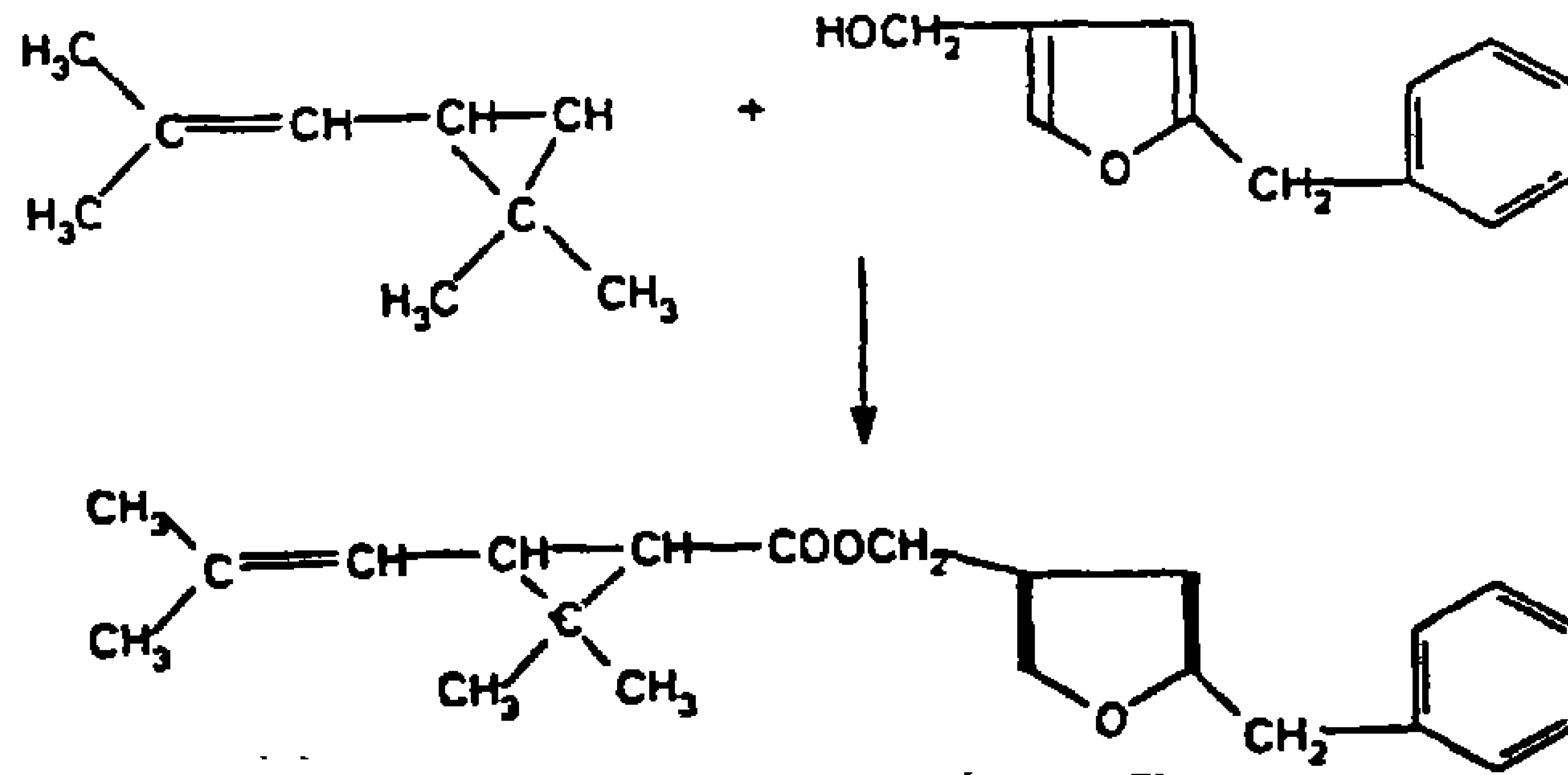


الاضافة bio تستخدم بوجة عام لتوضيح استرات حامض الكريزانثميك الطبيعية ذات الدوران الديكسيترو (1R) ترانس.

• **Resmethrin and Bioresmethrin**

Resmethrin (5 benzyl-3 furanyl methyl (1RS)-cis-trans-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl) cyclopropane carboxylate)

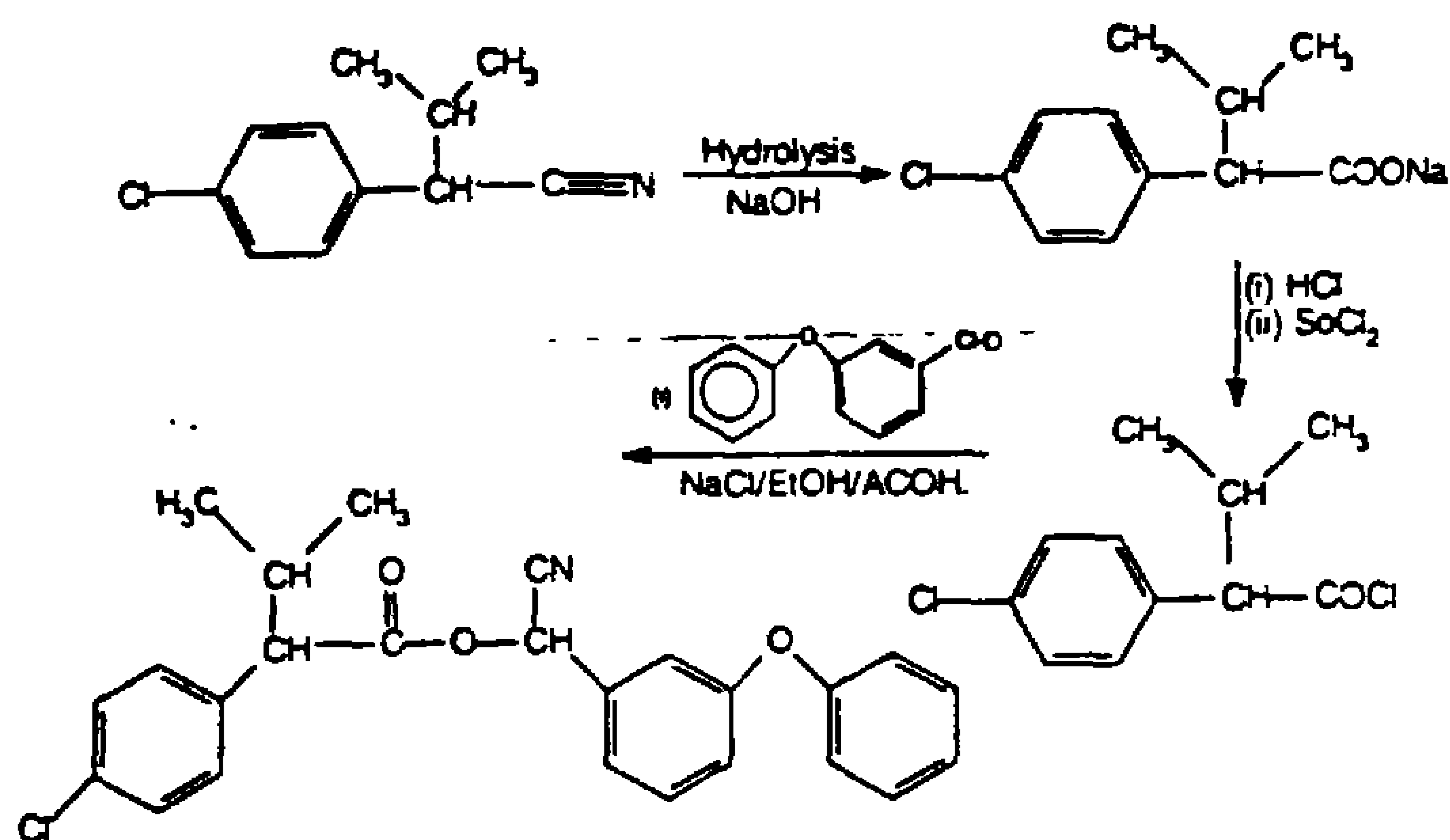
الريسمثرين يحضر بمعاملة حامض الكريزانثميك مع ٢-بنزيل -٤-بيوتيل ميثيل كحول.



Fenvalerate **فينفاليرات**

Fenvalerate ((RS)-α-cyano-3-phenoxybenzyl-RS-2(4-chlorophentl)-3-methylbutrate)

كما يلي:

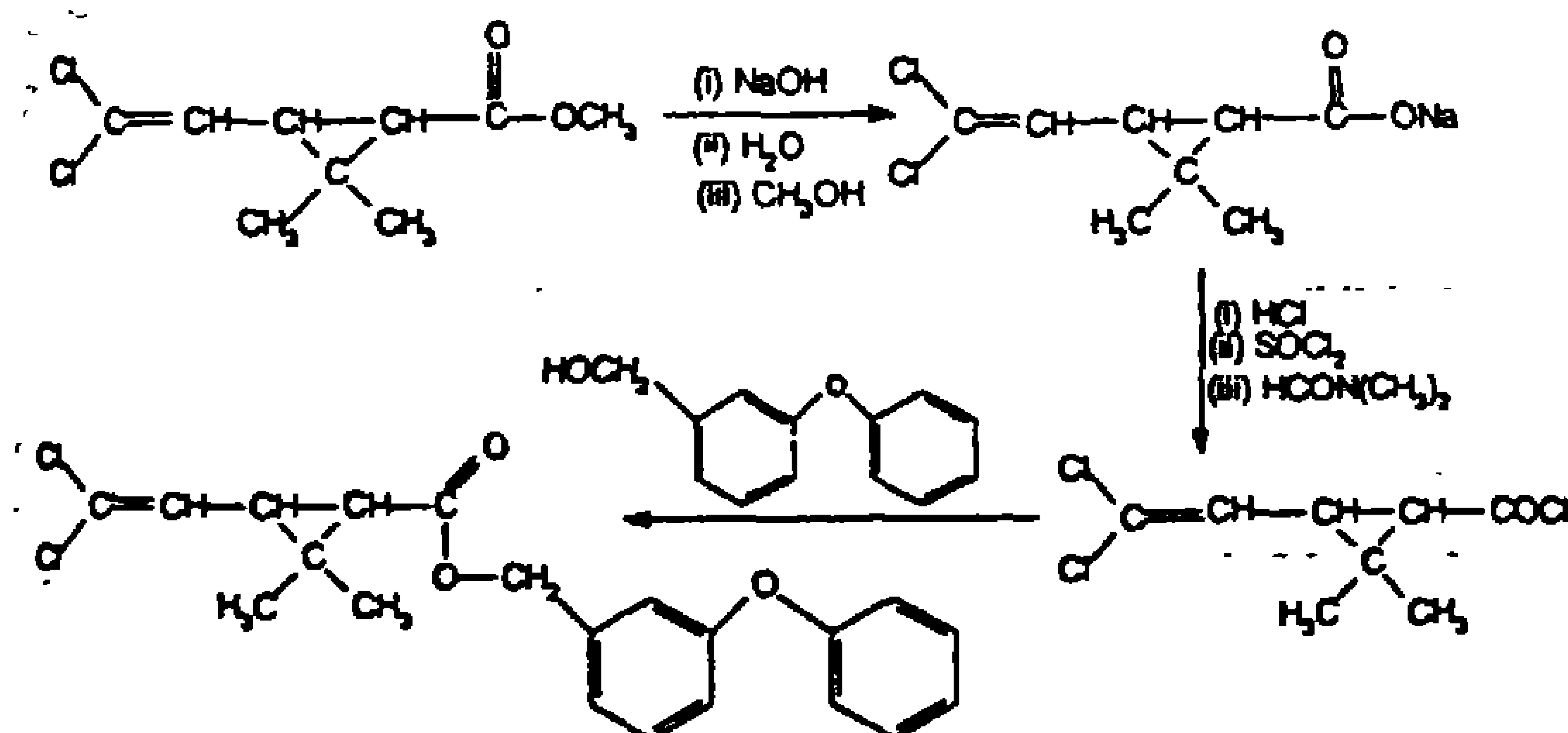


Permethrin بيرمثرين

Permethrin (3-phenoxy benzyl (1RS) cis, trans-3 (2,2-dichlorovinyl) 2,2-dimethylcyclopropane carboxylate)

يجهز بتحويل methyl (1RS)-cis, trans-3 (2,2 dichlorovinyl)-2,2- dimethyl cyclopropane carboxylate الي كلوريد الحامض المقابل ثم تفاعل هذا المركب الوسطي مع كحول ٣-فينوكسي بنزيل.

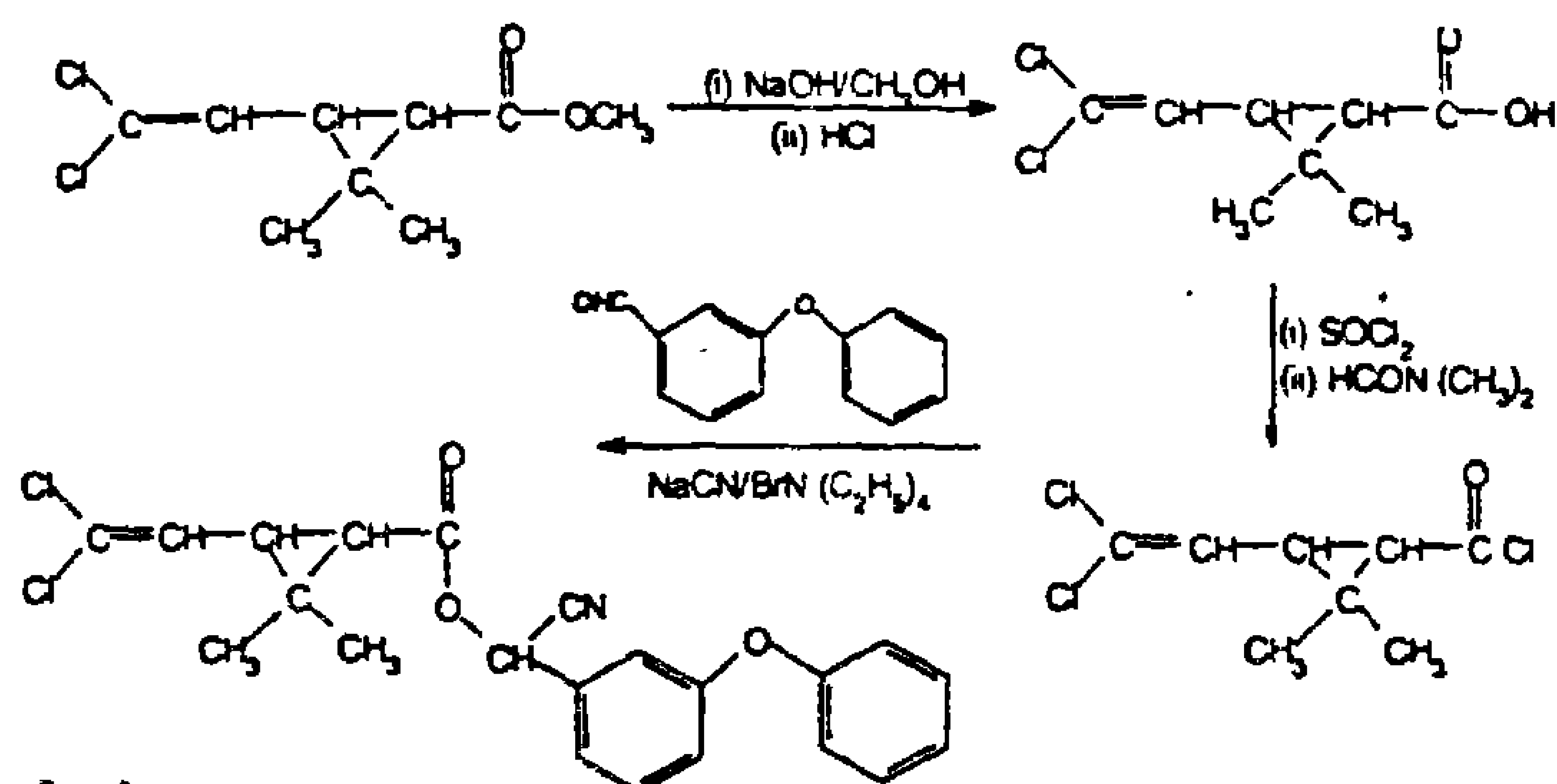
reacting this intermediate with 3-phenoxy benzyl alcohol.



Cypermethrin سيبرمثرين

Cypermethrin ((RS) – α-cyano-3-phenoxy benzyl (1RS) – cis, trans-3(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylate)

يجهز بتحويل methyl (1RS)-cis, trans-3-(2,2-dichlorovinyl) 2,2- dimethylcyclopropanecarboxylate الي كلوريد الحمض المقابل ثم تفاعل هذا المركب الوسطي مع ٣-فينوكسي بنزالدهيد في وجود سيانيد الصوديوم. هذا هو المركب المأساة الذي تم توفيرة عام ٢٠٠٢ لمكافحة ديدان اللوز في القطن من خلال شركة البورصة الزراعية وكان غير مطابق للمواصفات القياسية وادخل تحت نظام المعاملة بالمثل Me-too وكانت القضية.



Alphamrthrin:

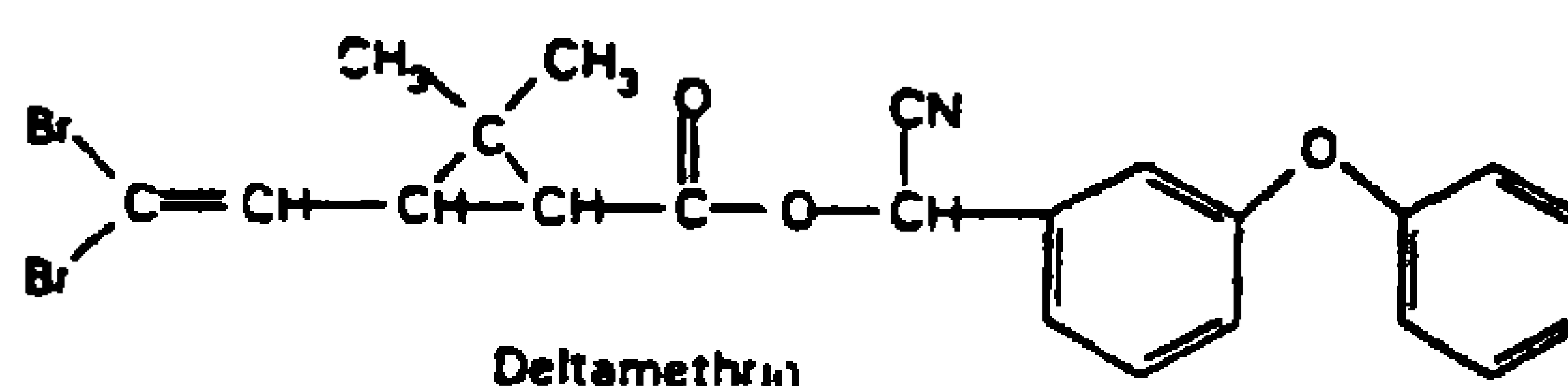
الالفامثرين مخلوط من مشابهين فقط من بين ثمانية مشابهات في السيبرمثرين. يتكون الالفامثرين من معظم المشابة الفردي (S)-الفا-سيانو-٣-فينوكسي بنزيل (1R)-سيس-٣(٢و٢-دايكلوروفينيل)-٢و٢ دايميثيل سيكلوبروبان كربوكسيلات ومشابهة او قرينة غير الفعال بنسب متساوية.

Deltamethrin **دلتا مثرين**

Deltamethrin ((S)- α-cyano-3-phenoxybenzyl (1R, 3R) -3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylate).

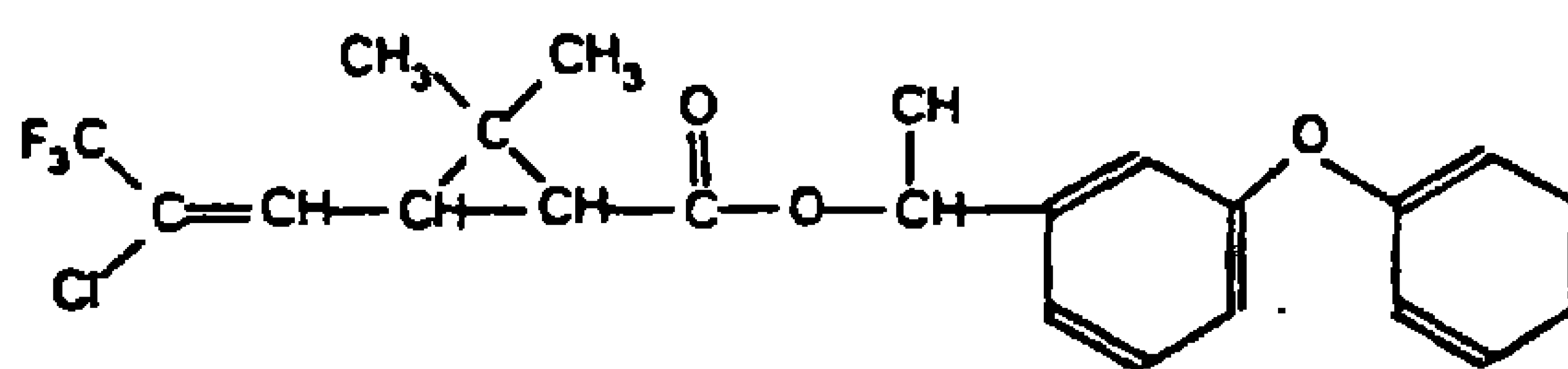
دلتا مثرين عبارة عن مشابة فردي لزوج diastereoisomers (RS)- - α-cyano-3-phenoxybenzyl (1R, 3R)-3-(2,2-dibromovinyl) 2,2-dimethyl

cyclopropane carboxylate having 5 configurations at the benzyl ring.



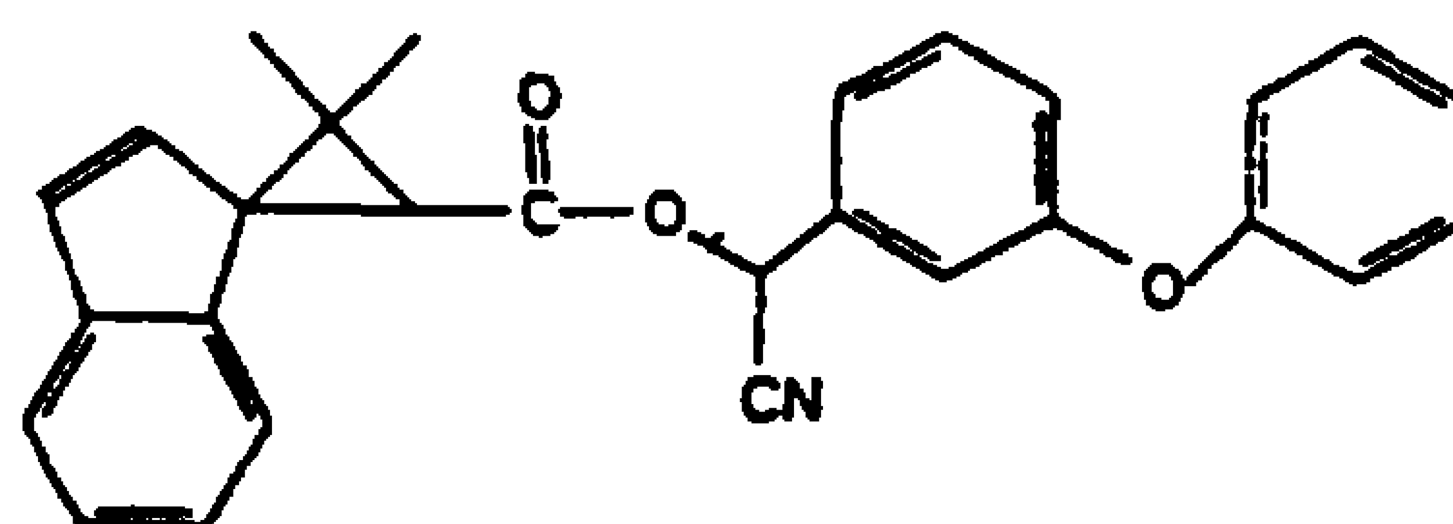
Cyhalothrin **سيهالوثرين**

Cyhalothrin ((RS)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (±) cis, trans-(2VE)-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-2-enyl)-2,2-dimethylcyclopropane-2-carboxylate)



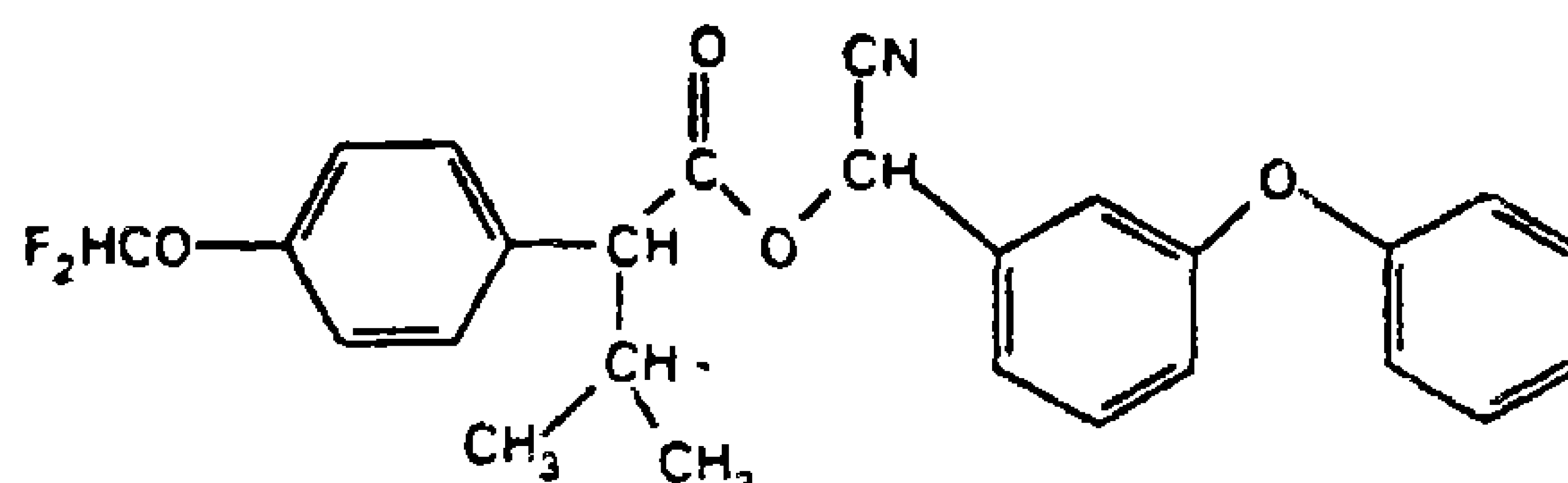
Cypothrin سيبوثرين

((RS)-α-cyano-3-phenoxy benzyl (RS)-3,3-dimethyl spiro (cyclopropane 1,1-indene)-2 carboxylate)



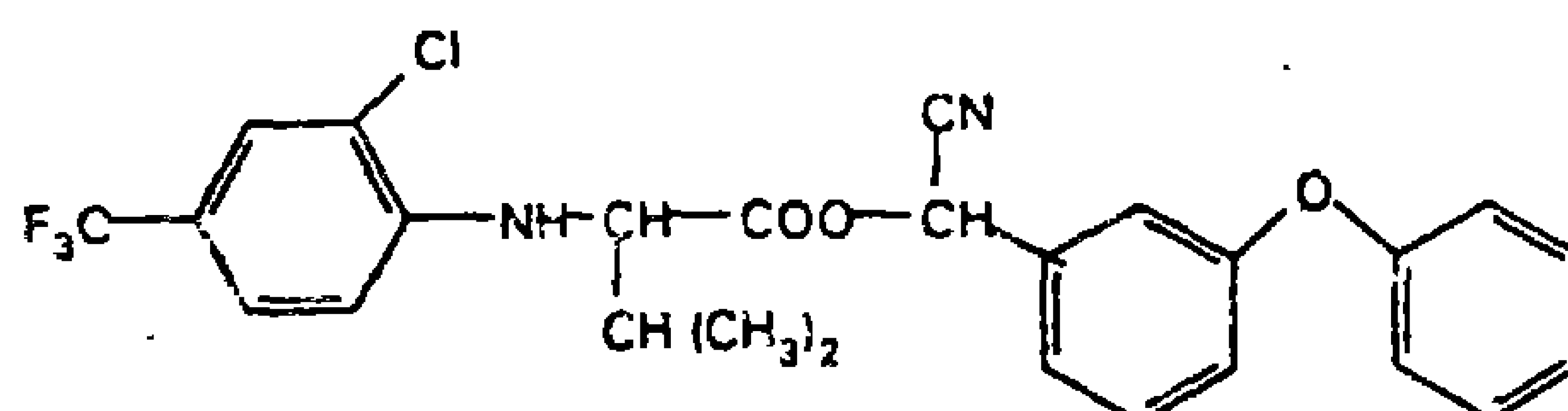
Flucythrinate **فلوثيرثينات**

(α-cyano-3-phenoxybenzyl (S) -2-(4-fluoromethoxy phenyl)-3-methyl butyrate)



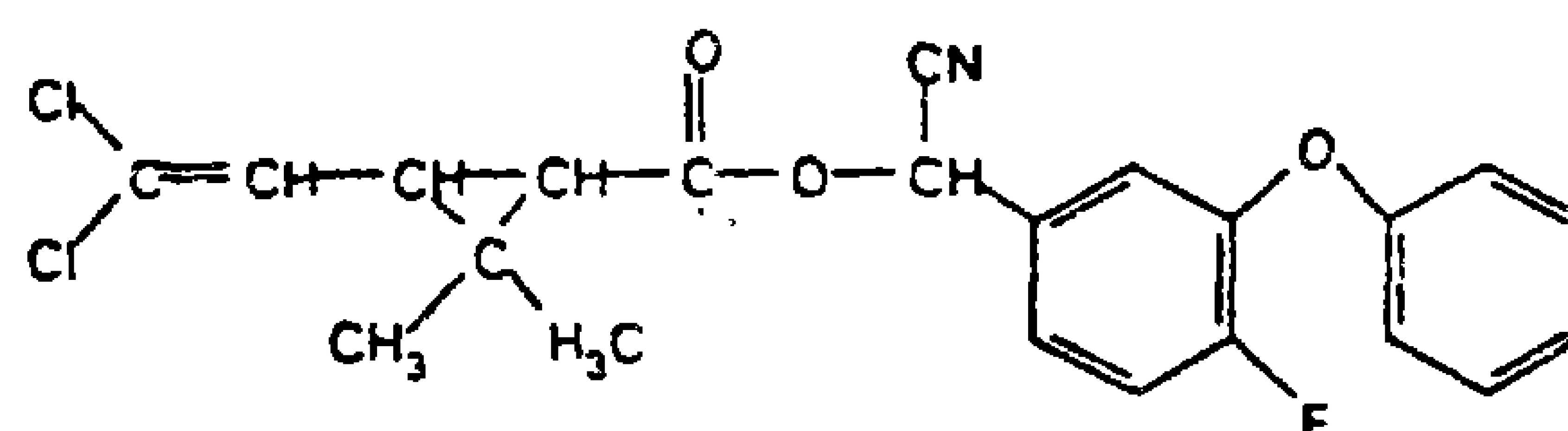
Fluvalinate **فلوفالينات**

(RS-α-cyano-3-phenoxy benzyl (R-2-(2-chlorotrifluoromethyiani-lino)-3-methylbutyrate)



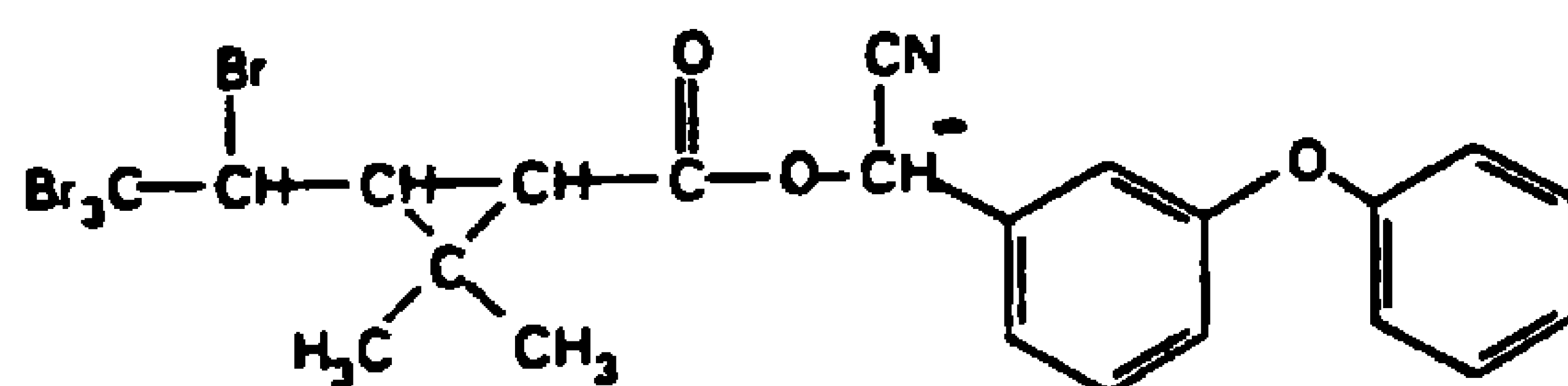
Cyfluthrin **سيفلوثرين**

(RS)-α cyano-4-fliorovinyl 2,2-dimethyl cyclopropane carboxylate)



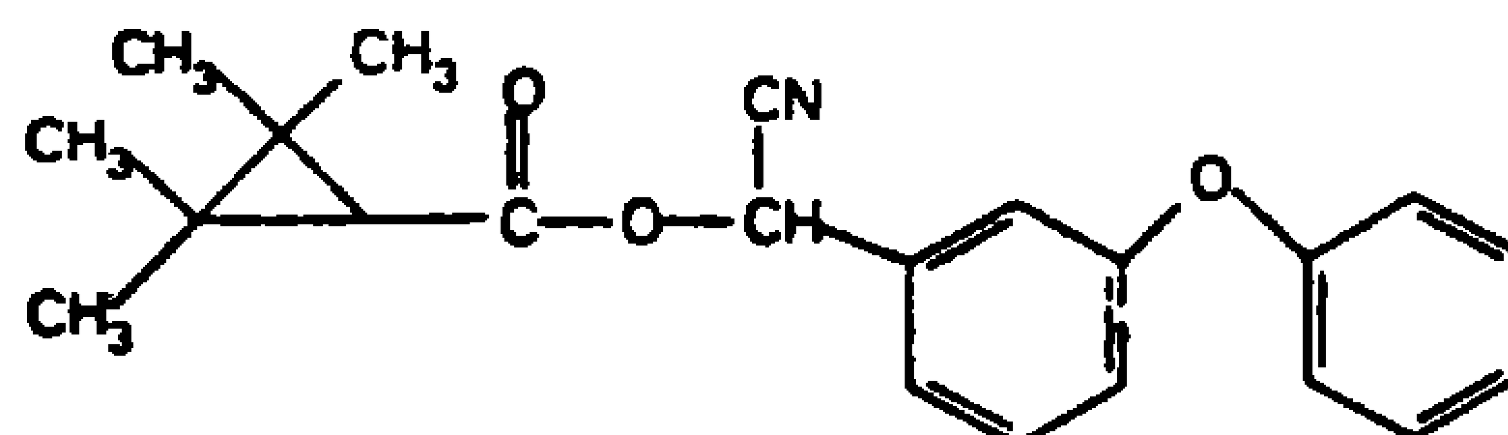
Tralomethrin **ترالومثرين**

((S)-α-cyano-3-phenylbenzyl (1R, 3S) -2-2 dimethyl -3- (RS)-1,2,2,2,-tetrabtomoethyl cyclopropane carboxylate)



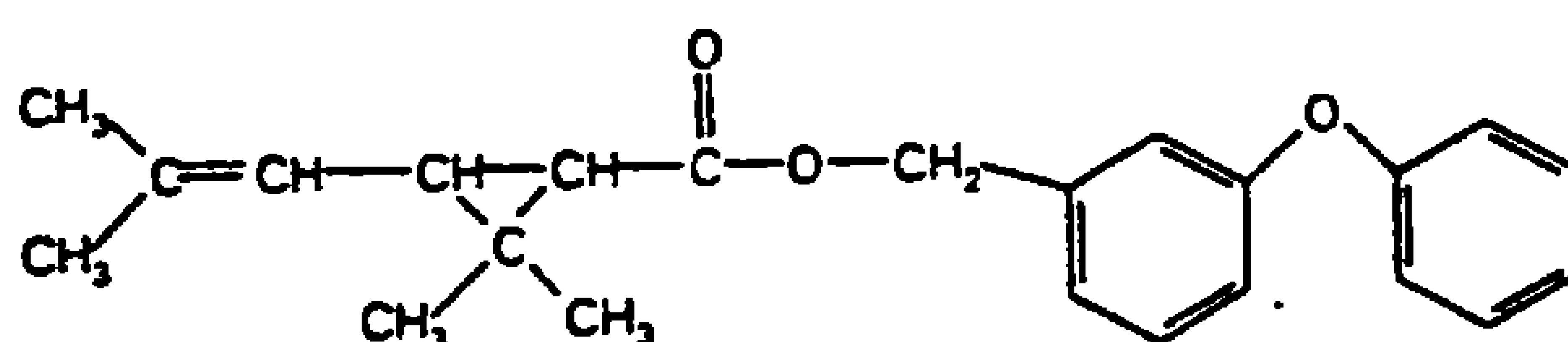
Fenpropathrin فينبروباثرين

((R,S)-α-cyano-3-phenoxybenzyl 2,2,3,3-tetramethylcyclopropane carboxylate)



Sumethrin سومثرين

(3-phenoxyphenyl) methyl 2,2-dimethyl-3-(2 methyl-1-propenyl) cyclopropane carboxylate



☒ **اظهرت دراسات العلاقة بين التركيب الكمي للبيرثريودز والفاعلية الاساسيات التالية:**

١- من الضروري ان تكون البيرثريودز استرات. محاولات احلال الاستر باية روابط اخري قللت الفعل الابادي ضد الحشرات. توجد مجموعة فردية تقع خارج نطاق هذه المرتبة وهي الاثيرات للالكيل اريل كيتو اوكسيمات.

٢- وجود شق سيكلو بروبيل يحتوي علي مجموعة دايميثيل هندسية ضروري للفاعلية اذا تم احلال الدايميثيل بواسطة مجاميع الكيل فراغية يمكن الاحتفاظ بالفاعلية. البيرثريودات المخلقة مثل فينفاليرات ، سيكلوثرين ، فلوسثيرينات فعالة بدون وجود شق السيكلو بروبيل المحتوي علي مجموعة الدايميثيل الهندسية.

٣- البيرثريودز التي فيها ترتيب ترانس عند الموضع C-1 ، C-3 لحلقة السيكلوبروبان اكثر فاعلية من المشابهات سيس المقابلة فيما عدا الدلتامثرين.

٤- مطلوب وجود مركزين مشبعين عند نهاية اطراف الجزئ لاحداث الفعل الابادي علي الحشرات.

٥- التناسق عند الوضع C-1 ، C-3 يجب ان يكون 1R, 3S او 1R, 3R.

٦- استرات الاحماض مع كحول ٣-فينوكسي بنزيل لها فعل ابادي علي الحشرات. ادخال مجموعة سيانو (-CHCN) اكثر تحدث تغيرات في الفعل علي الحشرات. عندما يكون التناسق المطلق لمجموعة CH (CN– هو S تزداد الفاعلية ١٥ مرة.

٧- مشتقات الالكيل او الاريل تظهر الفاعلية. ذرات الكربون التي ترتبط بها مجاميع الايدروكسيل يجب ان تكون SP3. استرات لم تظهر أي فاعلية.

٨- احلال الايزوبيوتينيل الي دايهالوفينيل في الشق الحامضي يزيد من السمية خاصة مع مركبات الدايفلورو.

عن كيفية احداث الفعل في البيرثريودز سبق القول انها تهاجم الجهاز العصبي في الحشرات وتظهر اعراض التسمم العصبي كما هي معروفة تماما. البيرثريودز مثبطات قوية لنظم الانزيمات Ca-Mg and Co-Atpase والتي تحدث خلل بدورها في نظام تبادل الصوديوم والكالسيوم ومضخة الكالسيوم. لقد سبق تناول هذه الجزيئية بالتفصيل في ابواب سابقة من هذا الكتاب.

REFERENCES

1. Brown, A.W.A. , Insect Control by Chemicals, 817 kpp, Wiley, New York (1951).
2. Colhoun, E.H., J. Agr. Food Chem. 8 : 252 (1960).
3. Corrigan, J.J., and Kearns, C.W., J. Insect Physiol., 9:1 (1968).
4. Dale, W.E., Gaines, T.B., Hayes, W.J., and Pearce, G.W., Science 145 : 1052 (1963).
5. Gianotti, O, Metcalf, R.L., and March, R.B., Ann. Entomol. Soc. Am. 49 : 588 (1956).
6. Guthrie, F.E., J. Econ. Entomol., 43 : 559 (1950).
7. Hart, L.G., Shultice, R.W., and Fouts, J.R., Toxicol. Appl. Pharnacol. 5; 371-86 (1963).
8. Harvey, G.T. and Brown, A.W.A. Can. J. Zool., 29 : 42 (1951).
9. Kearns, C.W., Quoted in spencer. E.Y., and O'Brien, R.D., Ann. Rev. Entomol. 2 : 261 (1957).
10. Lalonde, D.I.V., and Borwn, A.W.A., Can. J. Zool. 32:74 (1954).
11. Lewis, S.E., Nature 172 : 1004 (1953).
12. Matsumura, F., and O'Brien, R.D., J. Agr. Food Chem. 14:36 (1966).
13. Mullins, L.J. Science 122 : 118 (1955).
14. Orser, W.B., and Borwn, A.W.A., Can. J. Zool. 29 : 54 (1951).
15. Roeder, K.D., and Weiant, E.A., Science, 103 : 304 (1966).
16. Shafer, G.D., Mich. Agr. Exp. Sta. Tech. Bull. 11 : 65 (1911).
17. Stemburg, J., and Kearns, C.W., Ann. Entomol. Soc. Am. 52 : 386 (1952).
18. Tobias, J.M. Kollross, J.J., and Savit, J.J. Cellular Comp. Physiol, 28 : 159 (1946).
19. Welsh., J.H., and Gardon, H.T., J : Cellular Comp. Physiol. 30 : 147 (1947).
20. Yamasaki, T., and Narahashi, T., Botyur-Kagaku 22 : 296 (1957). Yeager, J., and Munson, S., Science 102 : 305 (1945).

BIBLIOGRAPHY

1. Baker DR. fenyes J-G., Motiergano W,K., Cross B- synthcsies chemistry of agrochemicals, American Chemical Society 1987,
2. Shepsrarii S,H-K- 'E he Chenustry and action of insecticides, Mae-Grow-Hill Neiw York, 1951.
3. Metcalf R.L., Qrgaric Inaecticites: Their Chemistry and mode of action Wiley New York 1955.
4. O'Brien R.D., Insecticides. Action dnci metaWrsm, Academic Press, New York, 1967.
5. O'Brien R-D-, Toxic Phosphoric ester Academic Fross New York, 1960.
6. 6- Hassal K-A. WorlcT Crop Pro:tEon-PcsLlcrde London Hife Bombs, 1969.
7. Corbett J.R Wriglit K. and Brittle A,C. The Biochemical mode of action of Pesticides. Acadic Press New York 1984.
8. Buchel K.H. ed Chemistry of Pesticide Wieiy, new York, 1983,
9. Gy. MaLoIesy/ Nadasy M. and Andoisk V, Pesticide Chemistry/ Ekerier/ 1988,
10. Cropping, L.E, ed crop protection from nature, natural producb flnd analogues, Royal Society of Chemistry1966,

ثانيا: تخليق المبيدات الفطرية Synthesis of Fungicides

الكيميائيات التي تقتل او تكافح الفطريات المسببة للامراض النباتية تسمي "المبيدات الفطرية Fungicides". المقصود بالامراض النباتية تلك التي تتسبب عن الفطريات والفيروسات والبكتريا والنباتات المتطفلة. تقسم المبيدات الفطرية علي اساس طريقة احداث الفعل والاستخدام والتركيب الكيميائي. بالنسبة لكيفية احداث الفعل توجد اربعة اقسام: الاول كيميائيات لا تقتل الفطريات ولكنها تثبيط نمو الفطر مؤقتا Fungistatics، الثاني يسمي الواقيات Protectants التي تمنع دخول الفطر ولكنها لا تقتل الكائنات المستقرة، الثالث هو المستأصلات Eradicants وهي تكافح او تقتل الكائنات الحية، الرابعة هي المبيدات الفطرية الجهازية Systemic وهي مركبات تمتص بواسطة النبات ثم تنتقل داخل النبات وتحقق له الحماية ومثل هذه المركبات قد تكون فعالة كما هي او تتحول الي سموم فطرية فعالة داخل العائل النباتي ويجب ان تكون قليلة السمية كما يجب ان تكون عندها قابلية للامتصاص بواسطة الجذور او التقاوي او الاوراق النباتية ثم تنتقل داخل النباتات. بالنسبة للتقسيم علي اساس التركيب الكيميائي تقسم الي مجموعتان هي غير العضوية (كبريت-زئبق-نحاس) والعضوية التي يوجد تحتها ١٨ تحت قسم هي:

1	Organotins	2	Organomercurials
3	Organophosphorous	4	Benzene derivatives
5	Diethylthiocarbamates	6	Polyhalogen alkenic sulphonyl group
7	Oxathiins	8	Quinines
9	Carboxyamides	10	Dinitro alkylphenols
11	Azole compounds	12	Benzimiderivatives
13	Triazoles	14	Hetrocyclic fungicides
15	Piperazine derivatives	16	Pyrimidines
17	Quinoline derivatives	18	Morpholine derivatives
19	Antibiotics	20	Miscellaneous

هناك التقسيم بناءعلي طريقة الاستخدام وهي تشتمل معاملة التقاوي سواء كانت بذور او شتلات وتغطية التقاوي ثم واقيات المجموع الخضري والازهار.

المبيد الفطري النموذجي يجب ان تتوفر فيه صفات خاصة كان يكون واسع وعريض الفاعلية ضد مدي واسع من الفطريات ، قليل السمية علي الثدييات ، ذات ذوبان عالي في الماء ، ثابت خلال التخزين واثناء التطبيق ، قليل التاثير الضار علي النباتات.

مركبات الكبريت Sulphr compounds:

الكبريت من اهم المبيدات الفطرية التي تستخدم في مكافحة العديد من الامراض النباتية خاصة البياض الدقيقي. هناك الكبريت الصغري الذي يوجد في الحالة الحرة او مخلوط. يستخدم الكبريت في صورة عزوية او مساحيق ويضاف الية بعض المواد الخاملة مثل الكاؤولين لمنع تجمعة وهو لا يتبلل بالماء ولذلك يجهز كبريت قابل للبلل حيث يضاف له بعض المواد الواقية مثل الكازين والبنتونيت. مسحوق الكبريت يحتوي علي بعض المواد مثل الجبس والبنتونيت والتلك بكميات صغيرة. تستخدم صورتان من هما الكبريت المحبة للماء والكاره للماء. الكبريت المحب للماء hydrophilic يجهز بتمرير غاز كبريتور الايدروجين خلال محلول من ثاني اكسيد الكبريت في الماء او بتفاعل الصوديوم ثيوسلفات وحامض الكبريتيك.


$$2H2S + SO2 \longrightarrow 3S + 2H2O$$


$$NA2\ S2\ O3 + H2\ SO4 \longrightarrow NA2\ SO4 + SO2 + S + H2O$$

الكبريت الكاره للماء Hydrophobic الغروي يتحصل عليه بتحميض الكبريت الجبري المحلول مع الاحماض العضوية.


$$CASX + 2HCl \longrightarrow CaCl2 + H2S + SX-1$$

يستخدم الكبريت الجبري او عديدي كبريتيد الكالسيوم (CaSx) كمبيدات فطرية وتجهز عن طريق غليان ١,٨ جزء من الكبريت مع جزء من الجير وعشرة اجزاء من الماء لمدة ساعة ثم يرشح المحلول ويخفف حتي الكثافة النسبية ١,٠٠٣ للرش. يستخدم كذلك عديدى كبريتيد الباريوم (BaSx) كمبيد فطري حيث يجهز بتشبيع محلول ايدروكسيد الباريوم مع كبريتيد الايدروجين او خلط الكبريت المطحون مع كبريتيت الباريوم. كذلك يستخدم الكالسيوم تتراثيونات كمبيد فطري ويحضر بامرار ثاني اكسيد الكبريت في سلفوريك كلوريد.



2SO2 + 2H2O + S2Cl2 ⟶ H2SO4 + 2HCl



H2SO4 + CaCl2 ⟶ CaS4O6 + 2HCl

✔ المبيدات الفطرية الزئبقية:

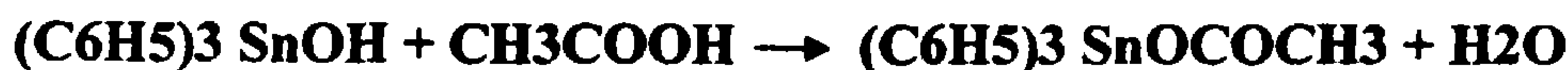
من بين مركبات الزئبق غير العضوية كلوريد الزئبقيك (H3Cl2) وكلوريد الزئبقوز (H9Cl) وقد تم احلالهما بالزئبق العضوي بسبب السمية المتناهية علي النباتات بالاضافة الي الثبات العالي.

✔ المبيدات الفطرية النحاسية:

مركبات النحاس واسعة الانتشار كمبيدات فطرية حيث تستخدم كواقيات للمجموع الخضري ومن اهم مركبات النحاس: كبريتات النحاس لمعاملة التقاوي، مزيج بوردو، اوكسي كلورو النحاس، كرومات الزنك النحاس، كربونات النحاس، اكسيد النحاسوز، مخلوط برجندي، كبريتات النحاس dugtdrazubium تحدث مركبات النحاس الفعل من خلال تثبيط العديد من الانزيمات المحتوية علي مجموعة SH-. وكذلك الارتباط باد مصاصية سيتوبلازم خلايا الفطر.

✔ مركبات القصدير العضوية Organotin compounds:

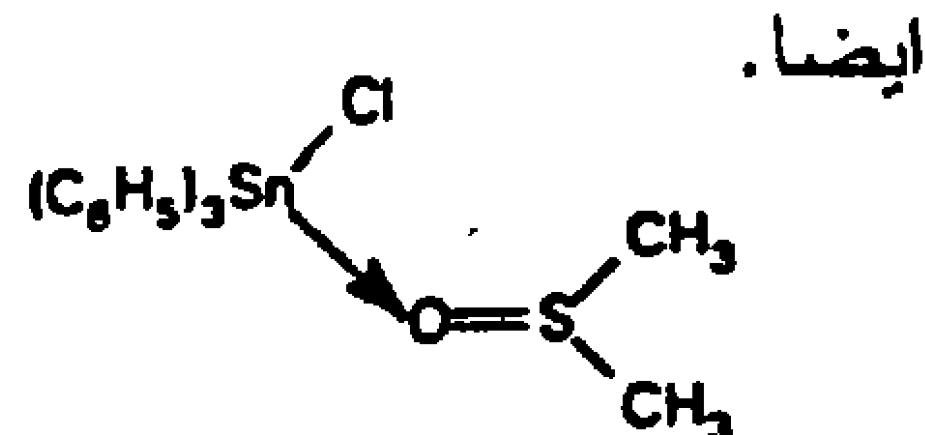
Brestan برستان او Triphenyl tinacetate ويجهز بمعاملة تراي الكيل القصدير الايدروكسيلي مع حامض الخليك.

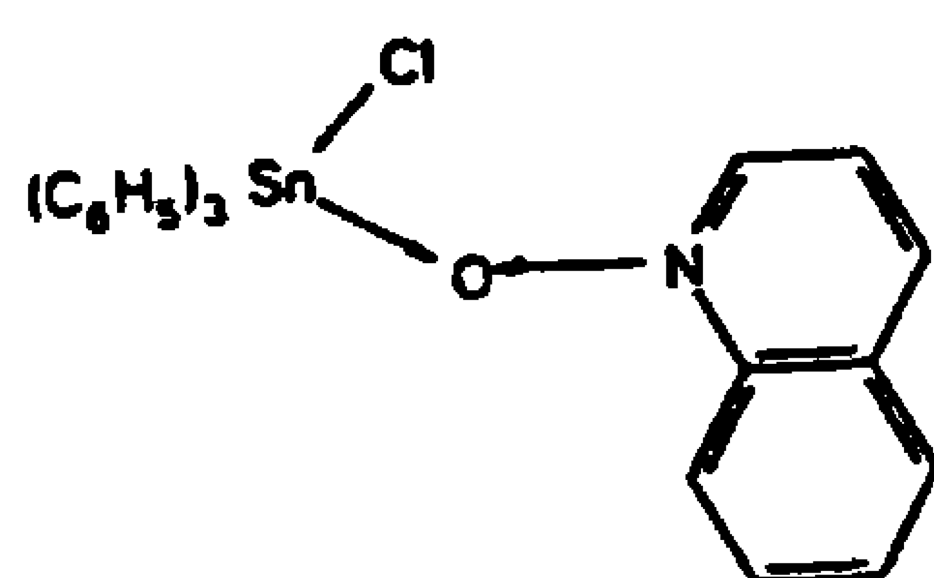

$(C_6H_5)_3SnOH + CH_3COOH \rightarrow (C_6H_5)_3SnOCOCH_3 + H_2O$

Duter يوتير Triphenyl tin hydroxide يجهز بمعاملة تراي فينيل القصدير كلوريد مع ايدروكسيد البوتاسيوم


$(C_6H_5)_3SnCl + KOH \longrightarrow (C_6H_5)_3SnOH + KCl$

هناك معقدات الكلوروثلاثي الفينيل Sulfinyl bis (Methane-D (١) والكلورو ثلاثي الفينيل (quinoline oxide) القصدير التي تستخدم كمبيدات فطرية ايضا.

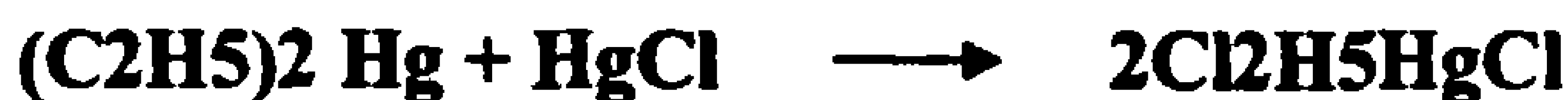




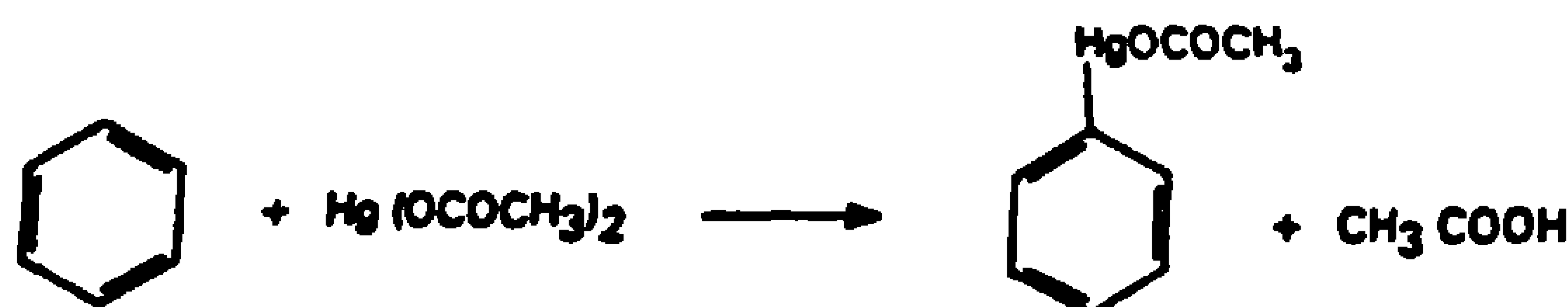
تعمل مركبات القصدير علي تثبيط الفسفرة التاكسدية في الميتوكوندريا. هذه المركبات تمنع غرس الكبريتات العضوية في ATP عالي النشاط والطاقة وهو التفاعل الذي يحدث في الميتوكوندريا.

مركبات الزئبق العضوية Organomercurials:

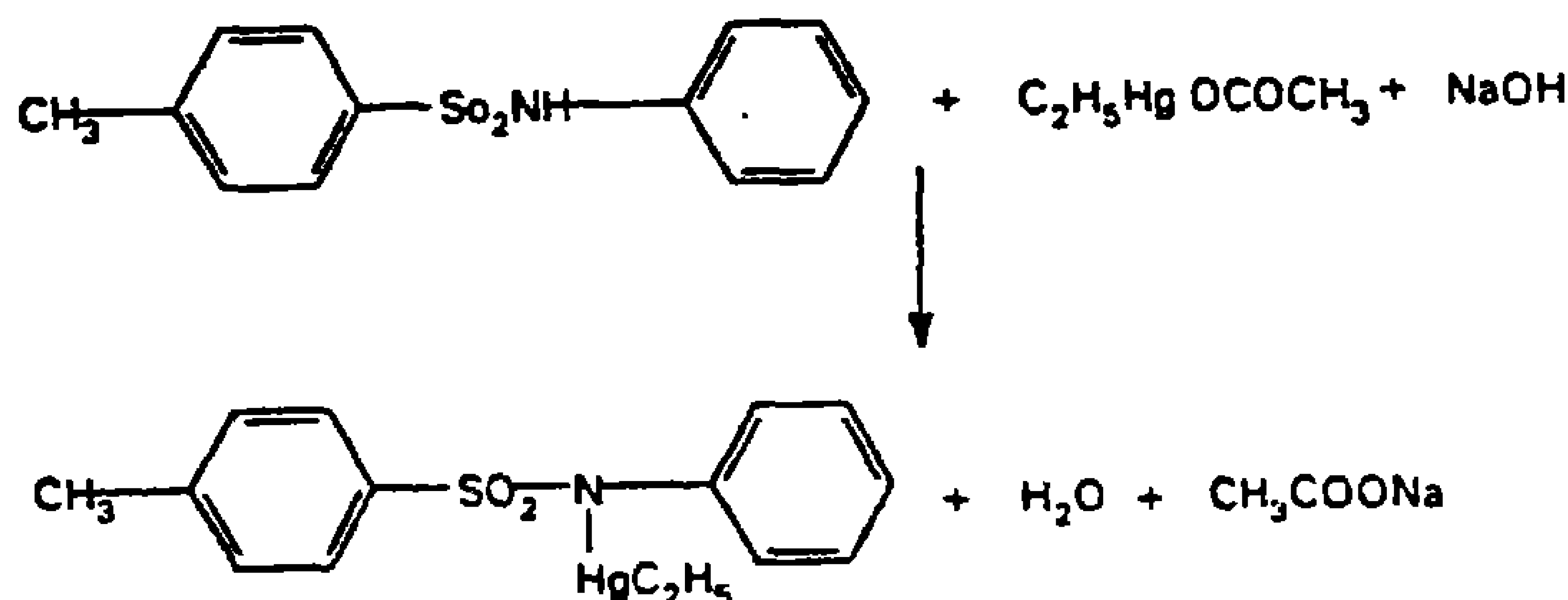
كلوريد ايثيل الزئبقيك يجهز بمعاملة كلوريد الزئبقيك وداي ايثيل الزئبق


$(C_2H_5)_2Hg + HgCl \longrightarrow 2Cl2H_5HgCl$

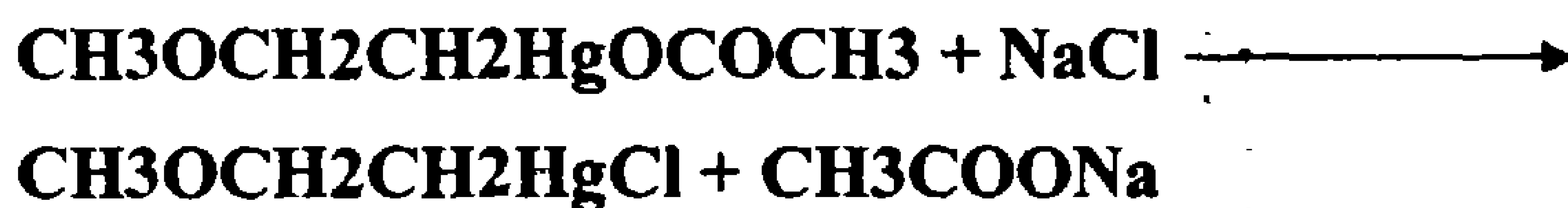
خلات فينيل الزئبق يجهز بواسطة تفاعل البنزين مع خلات الزئبقيك في حمض الخليك الثلجي



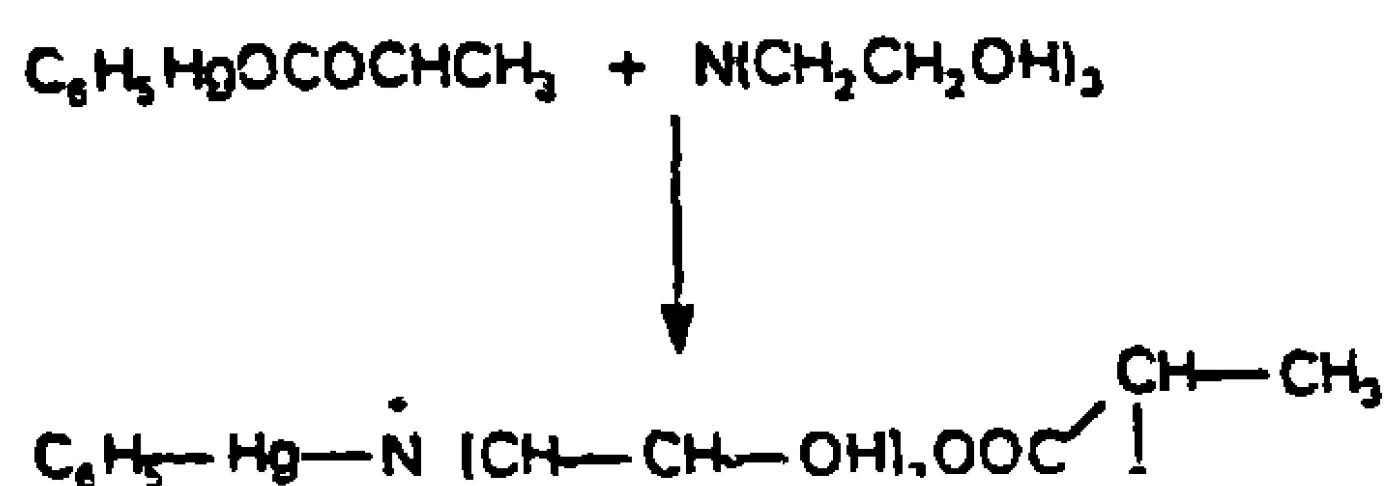
➤ سريسان – ام (N-ethyl mercuric) بارا–تولوين سلفونيليد ينتج بواسطة تفاعل املاح ايثيل الزئبقيك مع بارا–تولوين سلفون اميد في وجود الصودا الكاوية.



➤الاجالول (مثيوكسي ايثيل كلوريد الزئبقيك) ويجهز بتفاعل ميثوكسي ايثيل خلات الزئبقيك وكلوريد الصوديوم


CH3OCH2CH2HgOCOCH3 + NaCl ⟶
CH3OCH2CH2HgCl + CH3COONa

➤ **فينيل الزئبق تراي ايثانول امونيوم لاكتات** تنتج بواسطة معاملة فينيل زئبقيك لاكتات مع التراي ايثانول امين



➤ كلوريد الزئبقيك (HgCl2) تستخدم كمبيد بكتيري

➤ كلوريد الزئبقوز (HgCl) اكثر امانا علي النباتات من كلوريد الزئبقيك

تعمل مركبات الزئبق من خلال قابلية Hg[ct] لمجاميع السلفيهيدريل لانزيمات التنفس. تعمل مركبات الزئبق علي خفض امتصاص الاكسجين بواسطة جراثيم الفطر المعامل وتسميم الجراثيم.

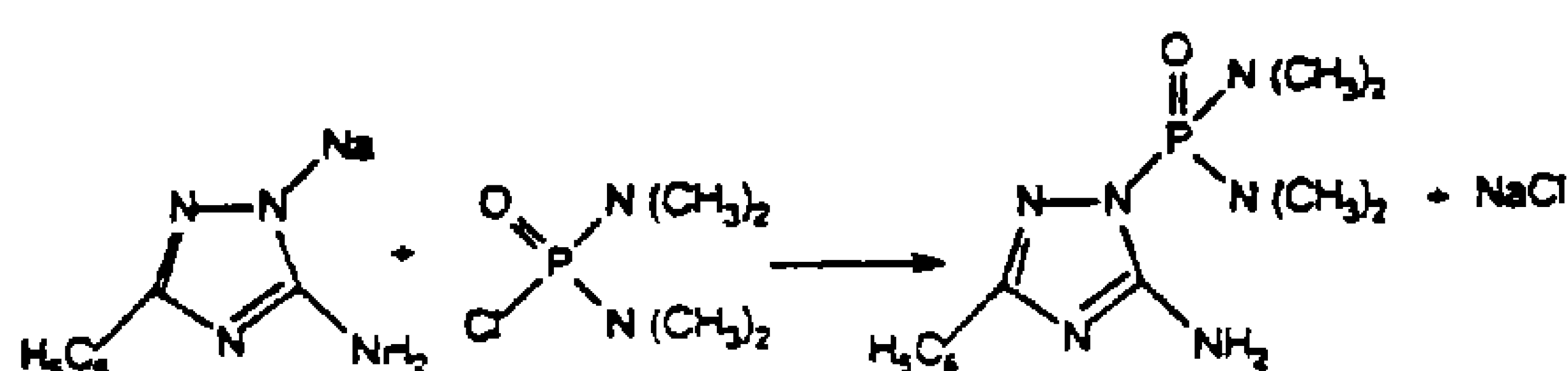
✔ المركبات الفوسفورية العضوية Organophosphorus compounds

الفوسفات Phosphates:

تشمل هذه المجموعات العديد من المبيدات الفطرية الجهازية.

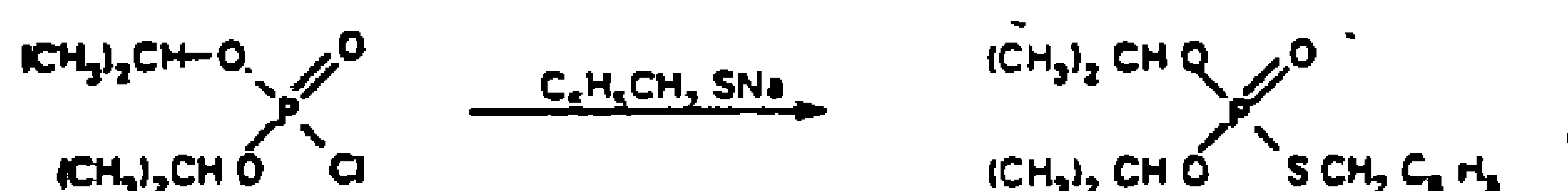
Wepsyn (P-(5-amino-3-phenyl-1H-1,2,4-triazol 1-yl)-N,N,N'N'-tetra methyl phosphonic diamidate)

يجهز الويبسين بتكثيف ملح الصوديوم ٣-امينو-٥-فينيل-١و٢و٤-ترايازول مع بيس (دايميثيل امينو) فوسفوريك كلوريد.



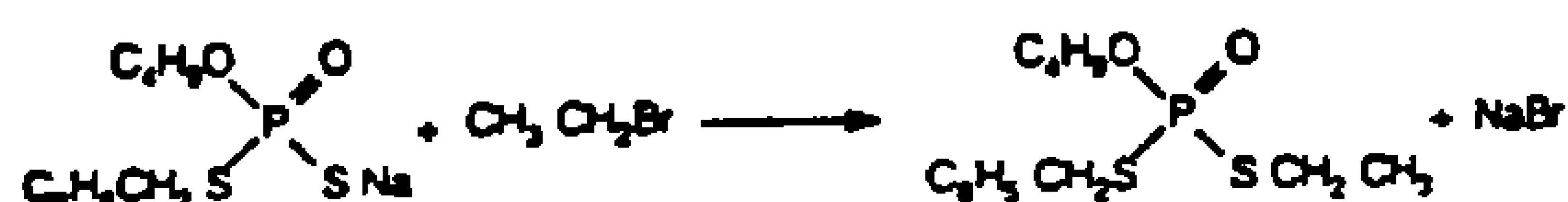
Kitazin P (S-Benzyl O,O'-diisopropyl phosphorothiolate)

يجهز الكيتازين P بتكثيف صوديوم بنزيل ثيولات واوكسي-اوكسي-داي ايزوبروبيل فوسفورو كلوريدات.



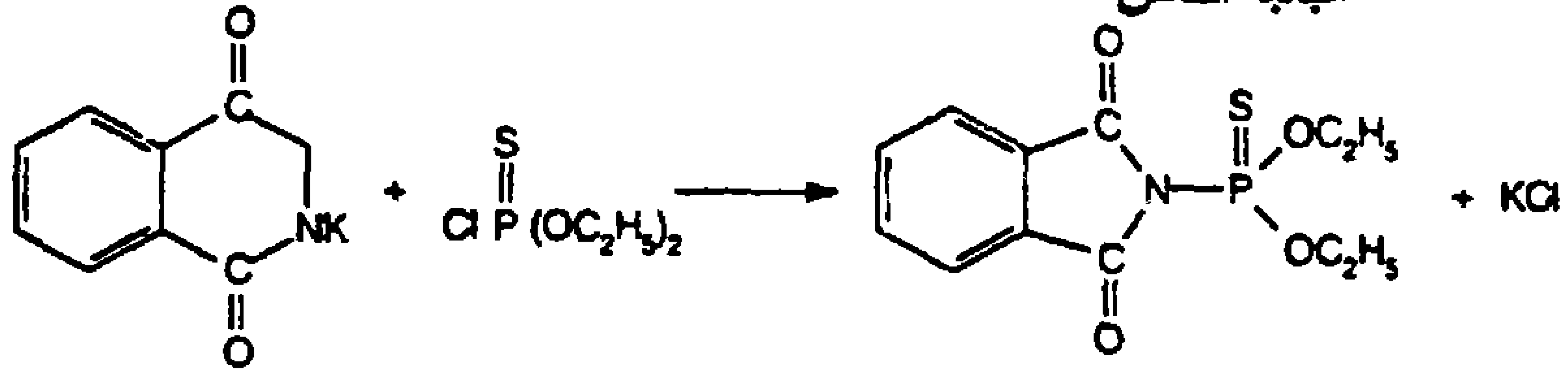
Conen (O-butyl-S-benzyl phosphorodithioate)

يجهز الكونين من صوديوم - اوكسي - بيوتيل - كبريت - بنزيل فوسفورو داثيوات وبروميد الاثيل



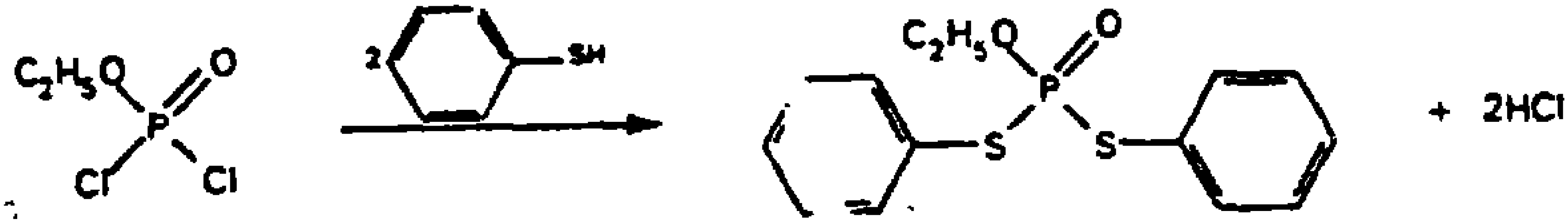
Dowco (O,O-diethylphthalimidophosphorothioate)

يجهز الداوكو بتكثيف بوتاسيوم فثاليميد مع اوكسي-اوكسي-داي ايثيل فوسفوروكلوريدوثيوات



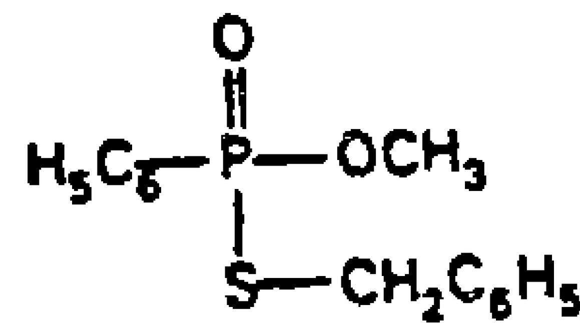
Edifenphos (O-ethyl S,S-diphenyl phosphorodithioate)

يجهز بمعاملة اوكسي – ايثيل فوسفورو داي كلوريدات مع الثيوفينول.



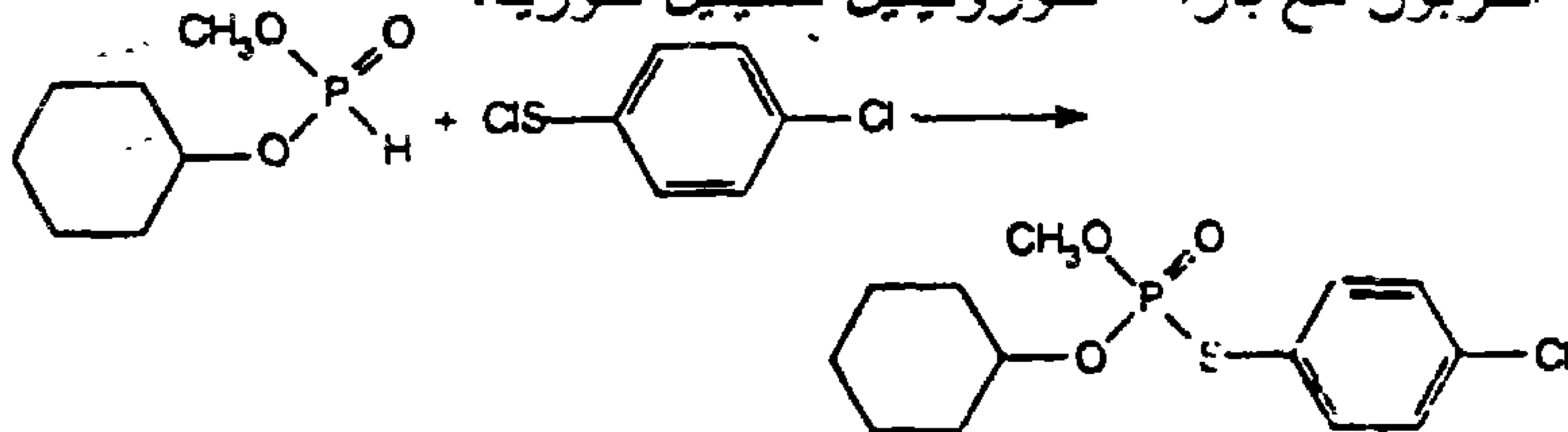
✓ مركبات الفوسفونات Phosphonates

Inejin F 254(O-methyl-S-benzyl benzene phosphonothioates)

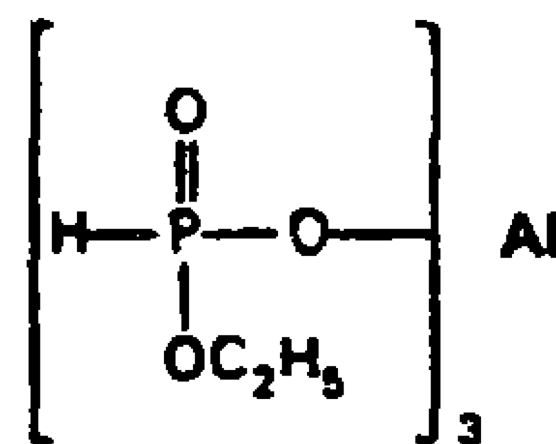


Cerezin (O-methyl O-cyclohexyl S (4-chlorophenyl) phosphos)thioate

تجهيز بواسطة تفاعل اوكسي – ميثيل – اوكسي – سيكلوهكسيل فوسفات في رابع كلوريد الكربون مع بارا – كلوروفينيل سلفينيل كلوريد.



Aliette (Aluminum tris (O-ethyl phosphonate))

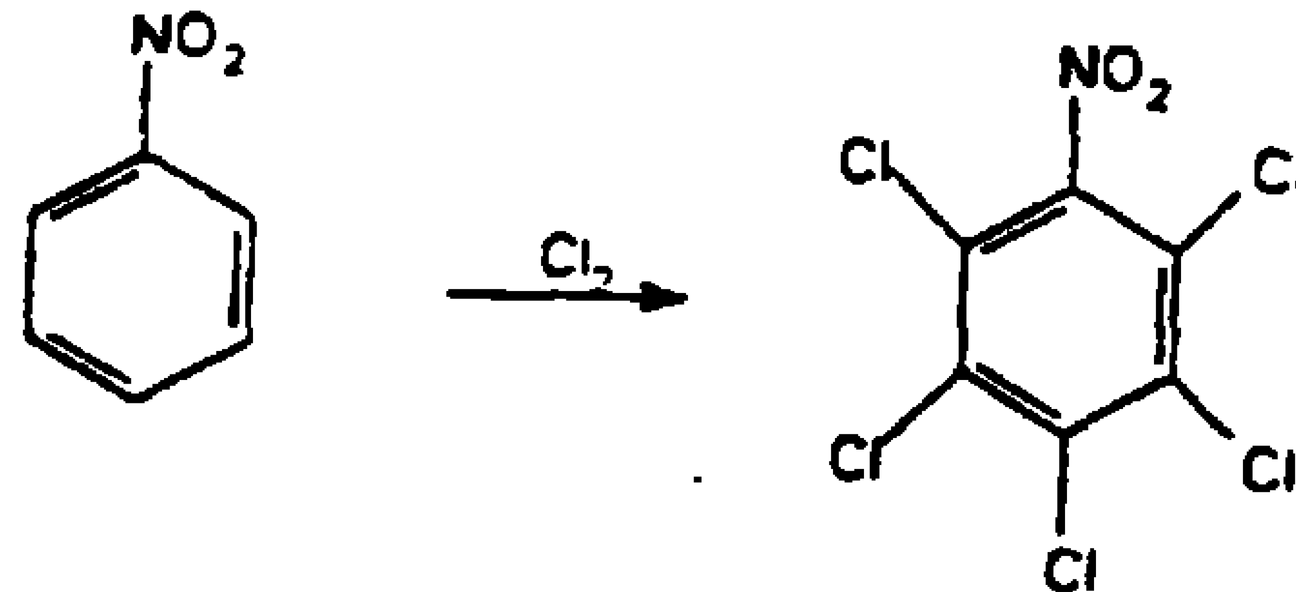


مركبات الفوسفور العضوية تحدث فعلها من خلال تاثيرها علي عمليات التمثيل في الفطريات من خلال الفسفرة المباشرة ومن ثم احداث الفعل في الوظائف الحيوية للخلايا.

☒ مشتقات البنزين:

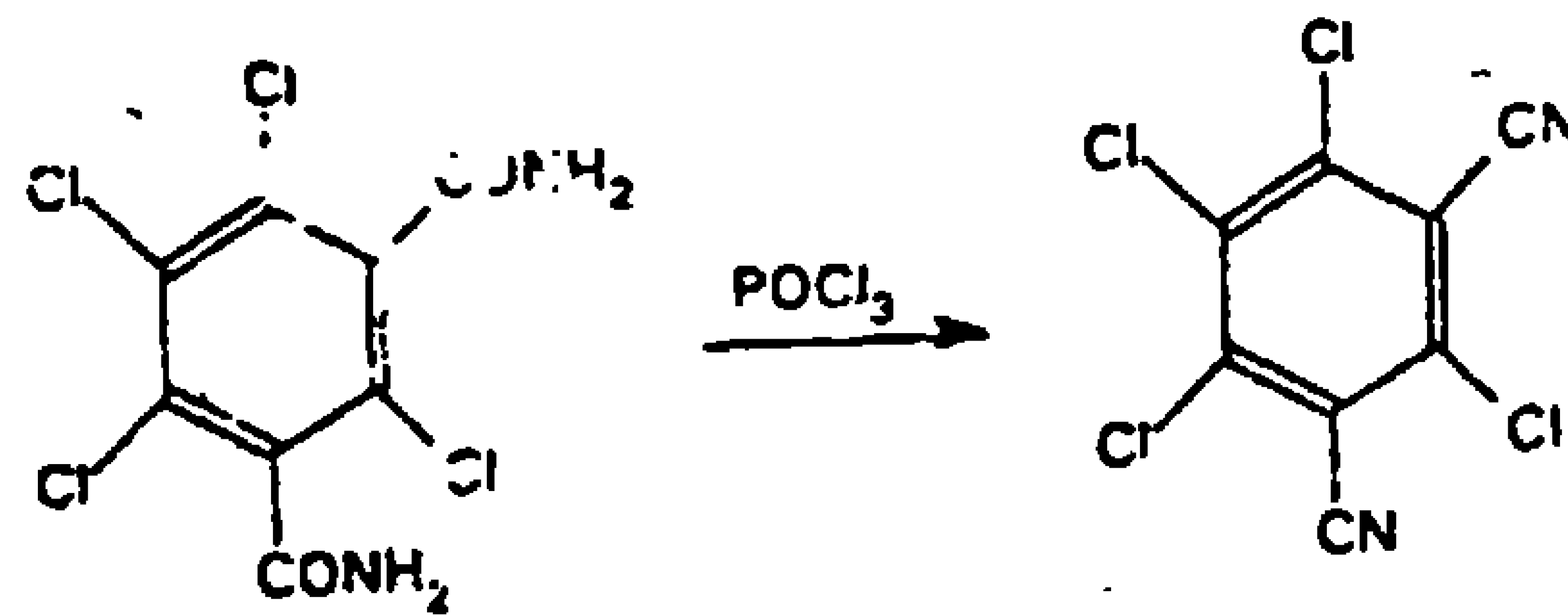
Quintozene (2,3,4,5,6-pentachloro-1-nitrobenzene)

يحضر بكلورة النيتروبنزين في وجود حامض الكلوروسلفونيك. يستخدم اليود كعامل مساعد.



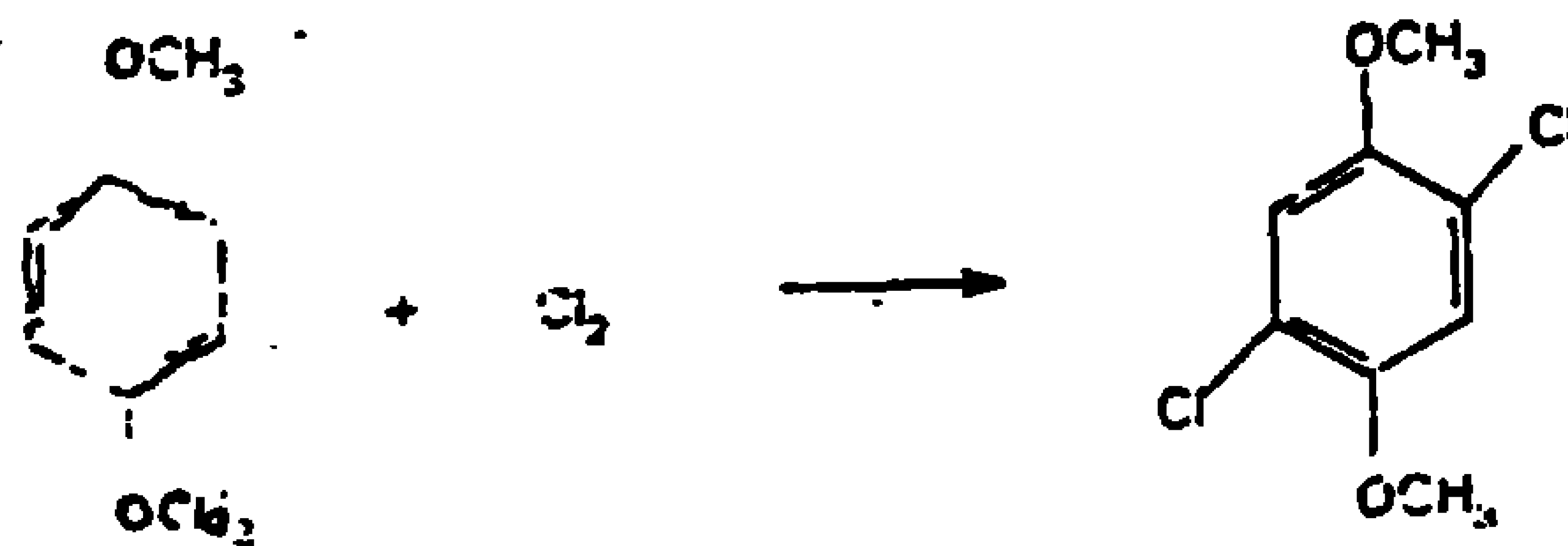
Chlorothalonil (2,4,5,6-tetrachloro-isophthalonitrile)

يحضر الكلوروثالونيل علي النحو التالي:



Chloroneb (1,4-dichloro-2,5-dimethoxybenzene)

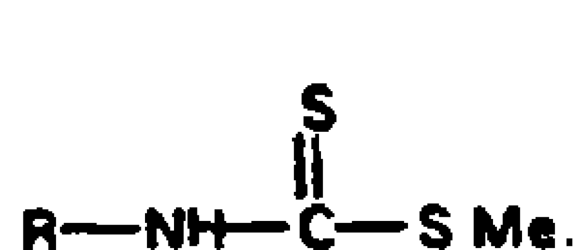
يجهز الكلورونيت بكلورة الداي ميثوكسي بنزين

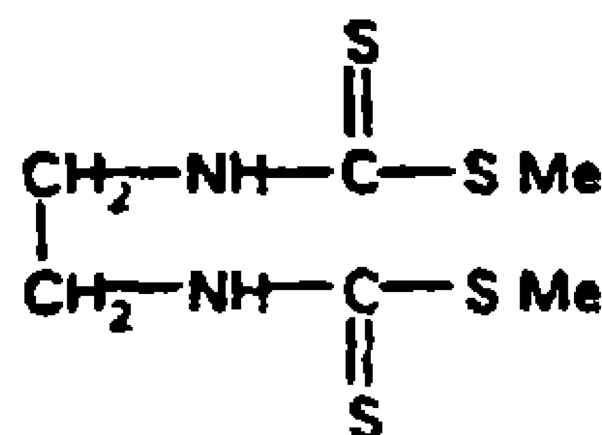


☒. مركبات دايثيوكاربامات **Dithiocarbamates**

تقسم الي مجموعتان : الاولي N-monoalkyldithio carbamates

الثاني N,N;-alkyldithiocarbamates

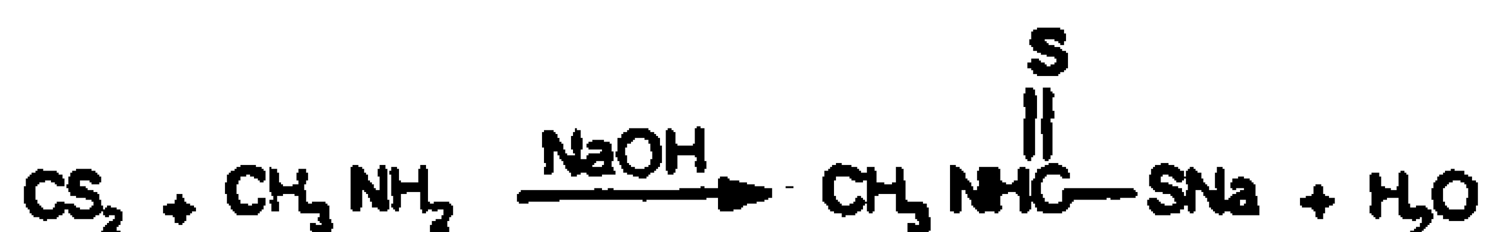




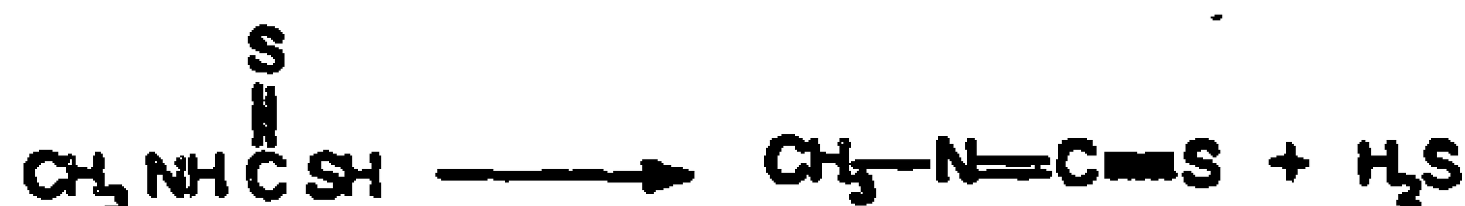
Monoalkyldithiocarbamates

Metham (Sodium N-methyldithiocarbamate)

يحضر بمعاملة ثاني كبريتيد الكربون مع الميثيل امين في وجود ايدروكسيد الصوديوم

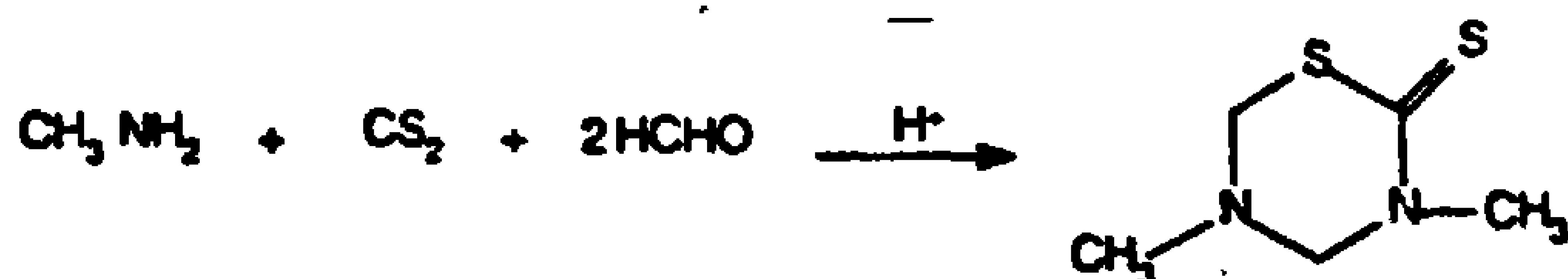


يحدث المثيام فعلة ضد الفطريات من جراء انفراد ميثيل ايزوثيوسيانات من الميثام

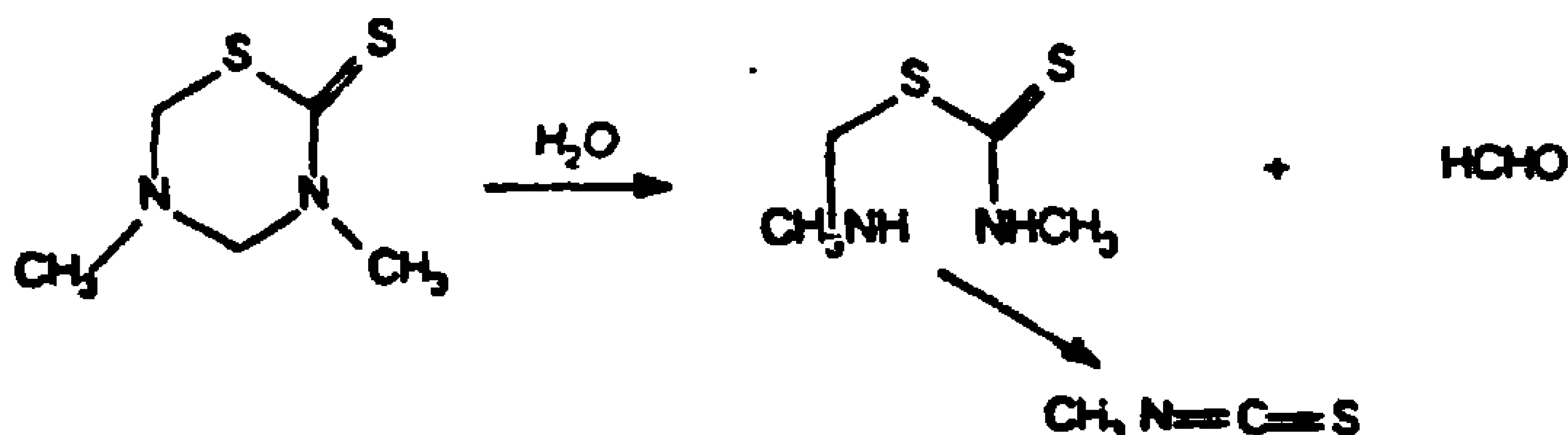


Dazomet (3,5-dimethyl- tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione)

يجهز من معاملة الميثيل امين مع ثاني كبريتيد الكربون والفورمالدهيد.

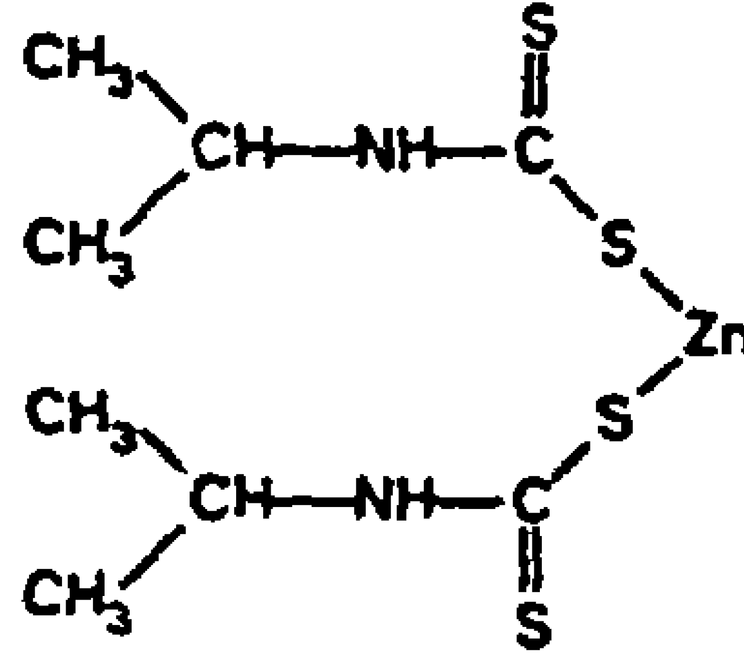


عند التحلل المائي للدازوميت بنفرو الفورمالدهيد واستر ن-ميثيل داي ثيوكربامات. الاخير يتحول الي ميثيل ايزوسيانات وهو المسئول عن الفعل الابادي علي الفطريات.



Neviram (Zinc bisisopropyldithiocarbamate)

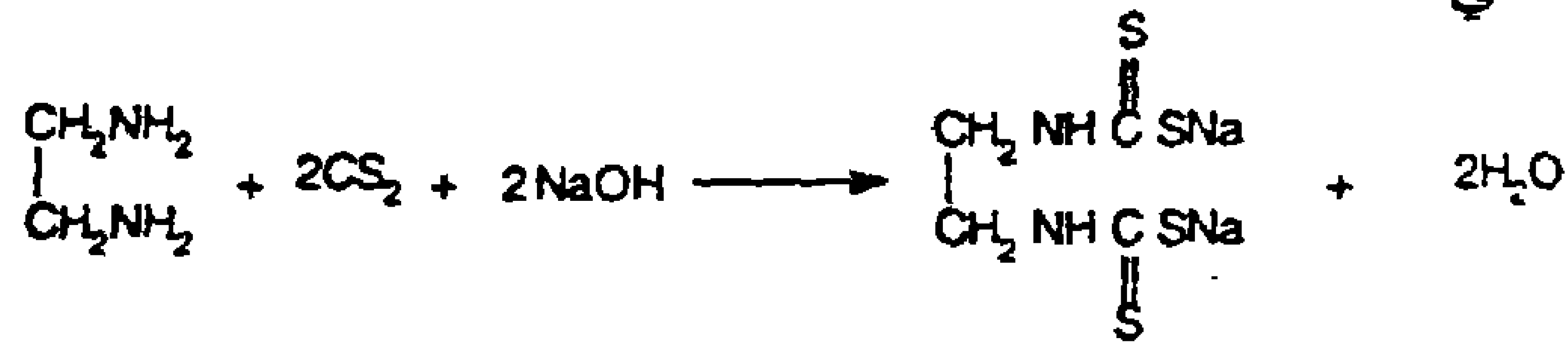
يخلق نيفيرام بمعاملة الايزوبروبيل امين وثاني كبريتيد الكربون وايدروكسيد الامونيوم. يتكون الامونيوم ايزوبروبيل داي ثيوكرباماات عند المعاملة مع كبريتات الزنك معطيا النيفيرام.



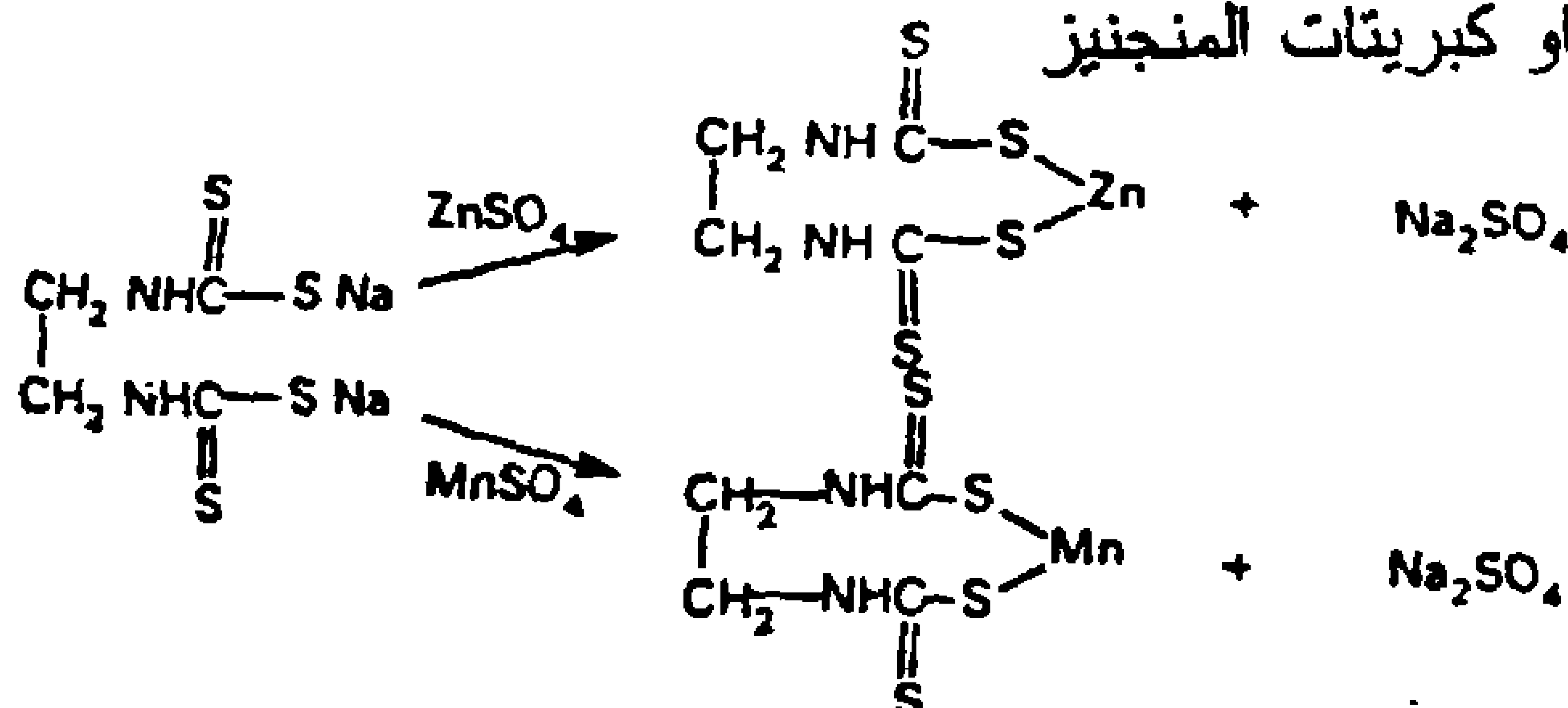
N,N Ethylene-bisdithiocarbamates ☒

Nabam النابام

يجهز النابام بتفاعل ايدروكسيد الصوديوم وثاني كبريتيد الكربون والايثيلين داي امين في وسط مائي.



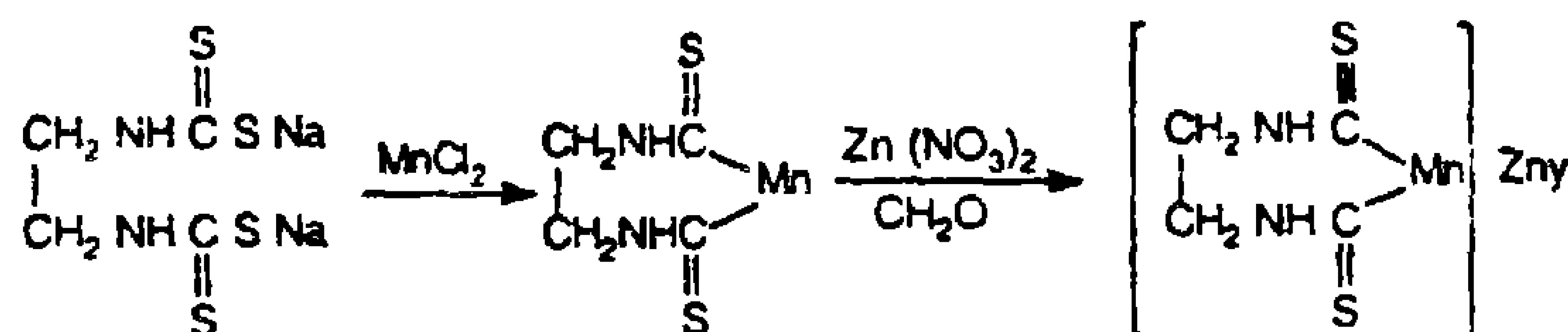
يتحول النابام الي زينيب Zineb او ماينيب Maneb بالتفاعل مع محلول مائي من كبريتات الزنك او كبريتات المنجنيز



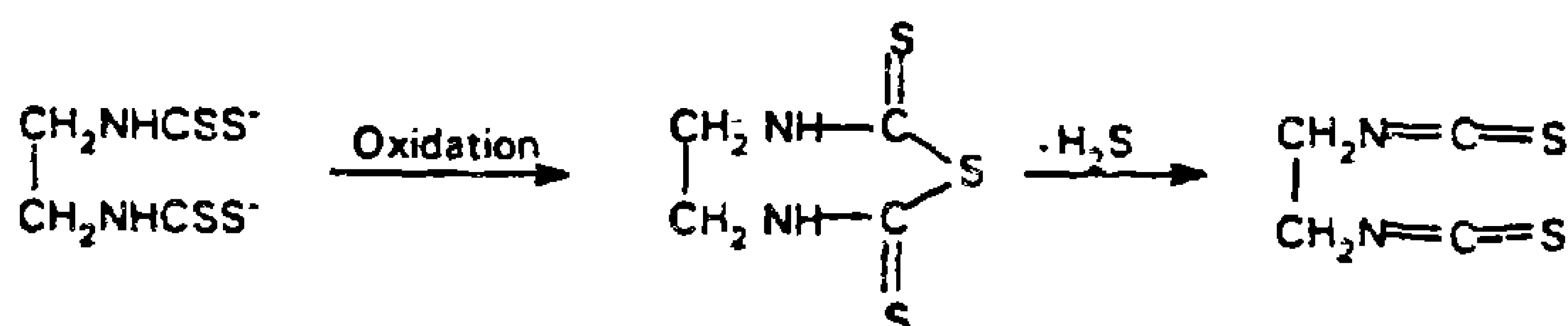
Mancozeb (Manzate, Dithane M-45)

Mancozeb is the manganese-zinc double salt of N,N-bisdithiocarbamic acid.

المركب معقد من ايونات الزنك (٢%) والايثيلين بيس داي كاربامات (٦٢%) يجهز كما يلي:



مركبات ايثيلين بيس داي ثيوكاربامات تحدث الفعل بواسطة التحلل التاكسدي للمبيدات الفطرية علي السطوح البنائية الي داي ايزوثيوسيانات.

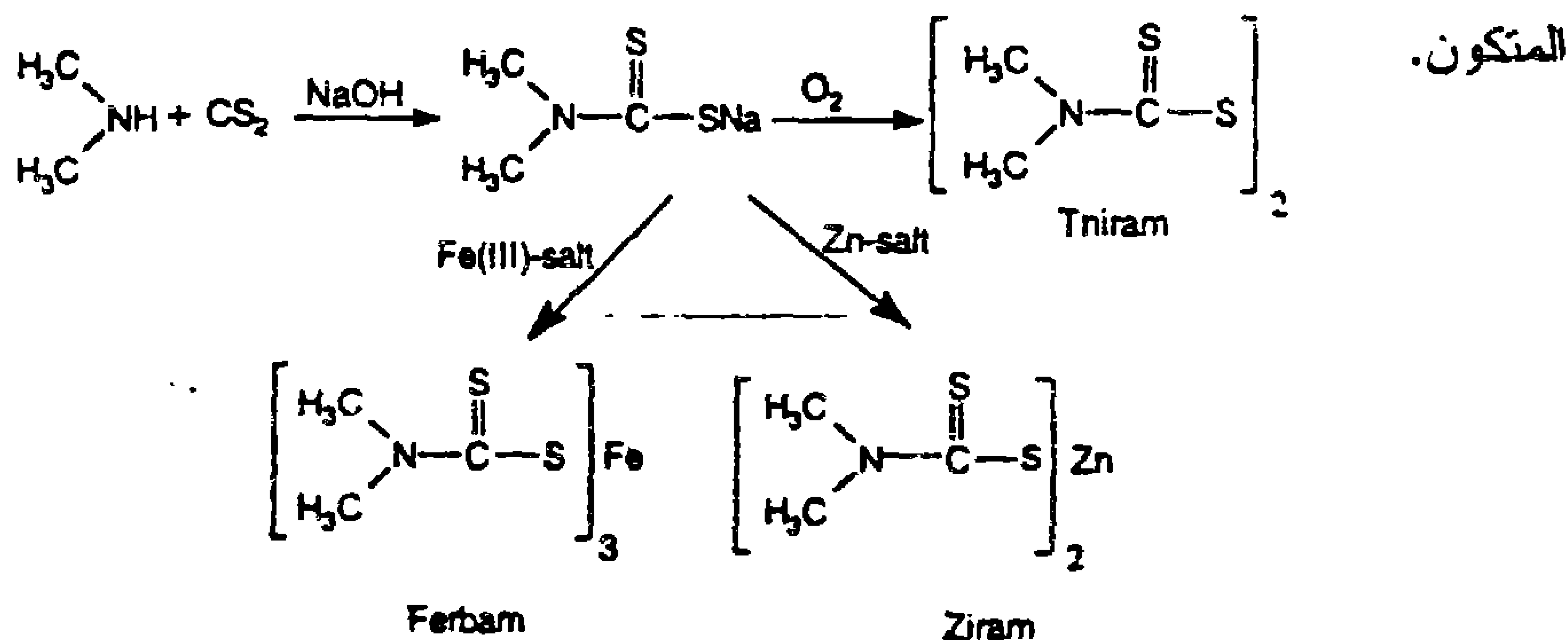


Dialkyldithiocarbamates

Ferbam (ferric dimethyl dithiocarbamate), Ziram (zinc bis (dimethyl dithiocarbamate), Thiram (tetramethylthiurum disulphide).

فربام ، زيرام ، ثيرام

تجهيز هذه المركبات بتفاعل داي ميثيل امين مع ثاني كبريتيد الكربون والايدروكسيد القلوي. المادة الفعالة الفردية يمكن الحصول عليها من اضافة ملح القلوي المتكون.



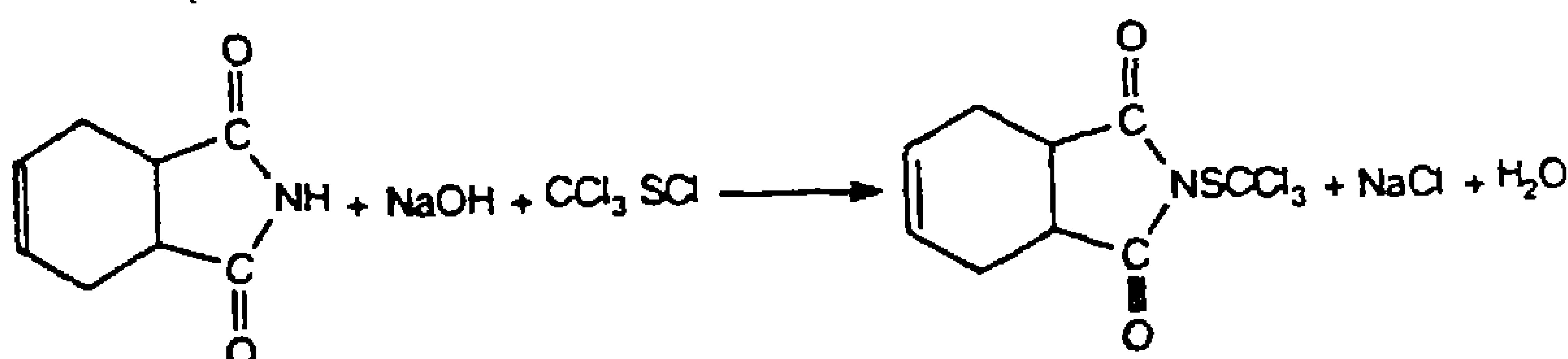
☒ المركبات علي مجموعة عديدة الهالوجين الكانويك سلفينيل

Compounds containing polyhalogen alkonoic sulfenyl group

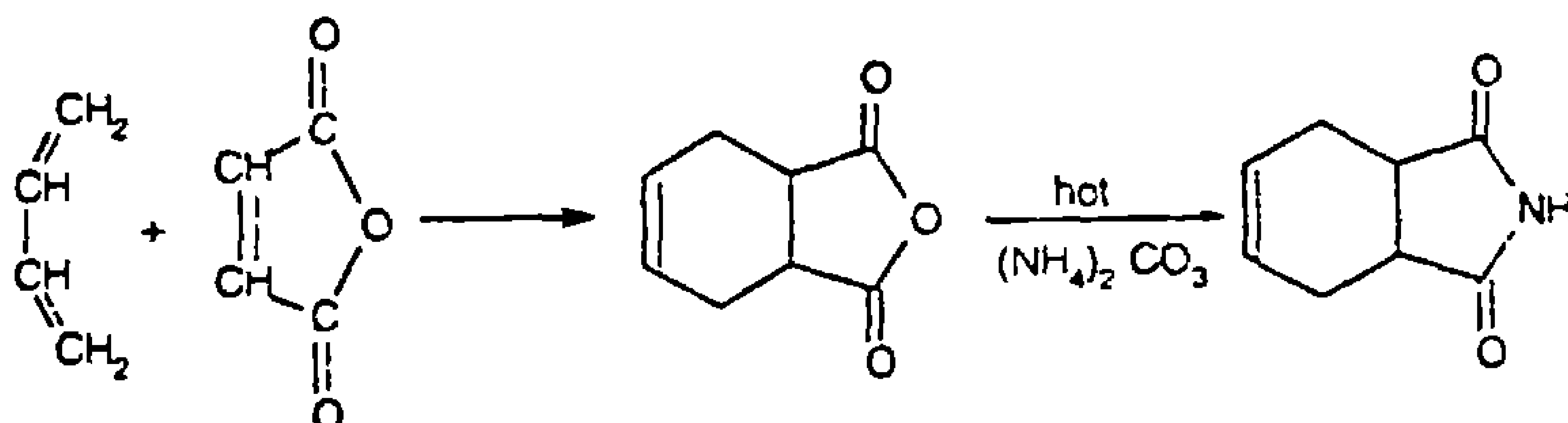
Captan

(N-(trichloromethylthio)-cyclohex-4-ene-1,2-dicarboximide)

الكابتان عبارة عن مركب نتروجيني غير متجانس الحلقات. ينتج المركب بتكثيف تراي كلوروميثيل سلفينيل كلوريد مع نتراهيدروفثاليميد في وسط قلوي مائي



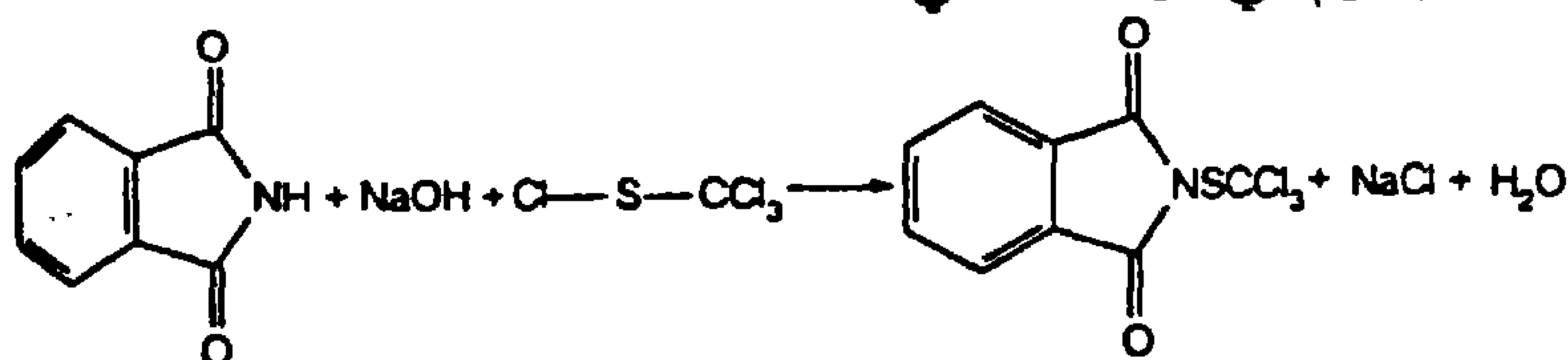
نتراهيروفثالميد يجهز من خلال تفاعل دايلز-الدر حيث يتحصل عليه بتكثيف بيوتاديين وماليك انهيدريد



Folpet

(N-(trichloromethyl sulphenyl phthalimide)

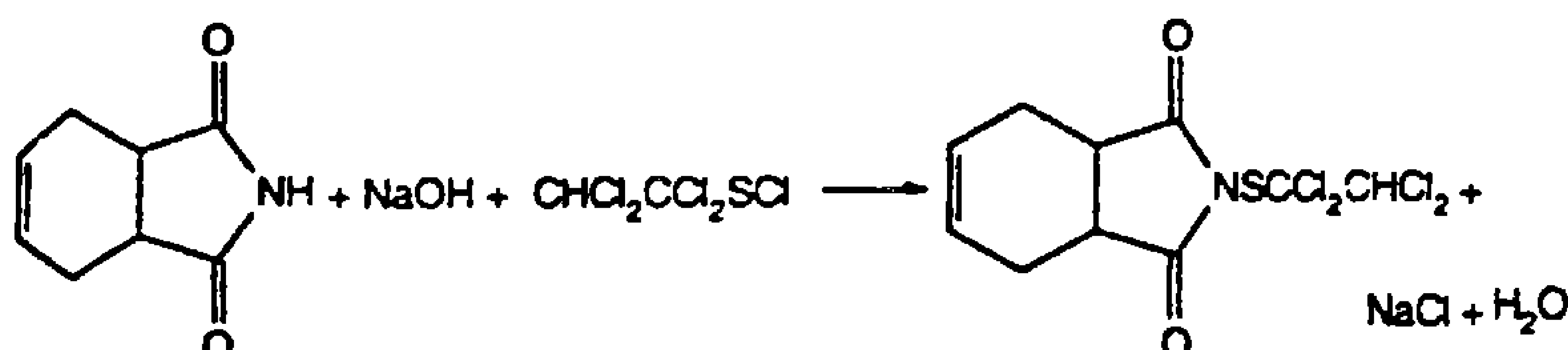
يحضر الفولبيت بمعاملة الفثاليميد مع تراي كلورو ميثيل سلفينيل كلوريد في وجود ايدروكسيد الصوديوم في الوسط المائي



Captafol

(N-((1,1,2,2-tetrachloroethyl)thio) 4-cyclohexene-1,2-dicarboximide)

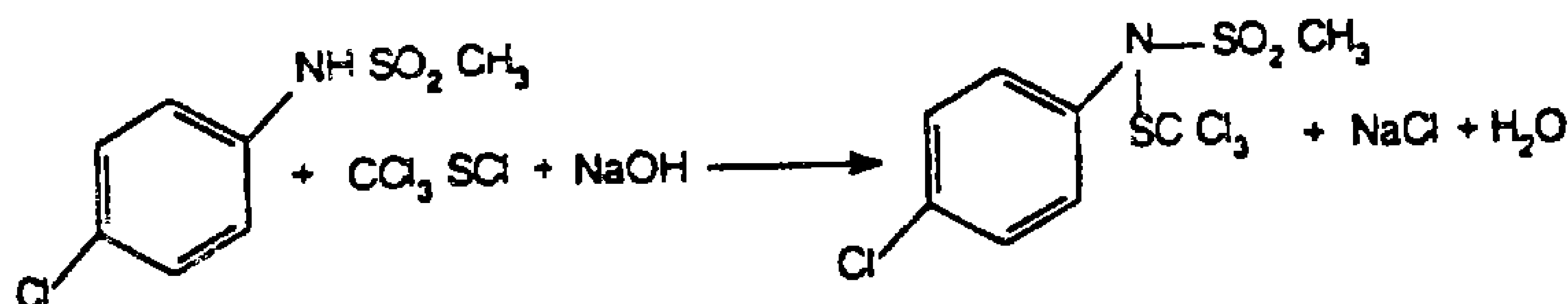
يحضر الكابتافول بتفاعل تتراهيدروفثاليميد مع نبتاكلوروايثيل ميركابتان في وجود الصودا الكاوية



Mesulfan

(N-trichloromethylthio-4-chloroanilide of methame sulphonic acid)

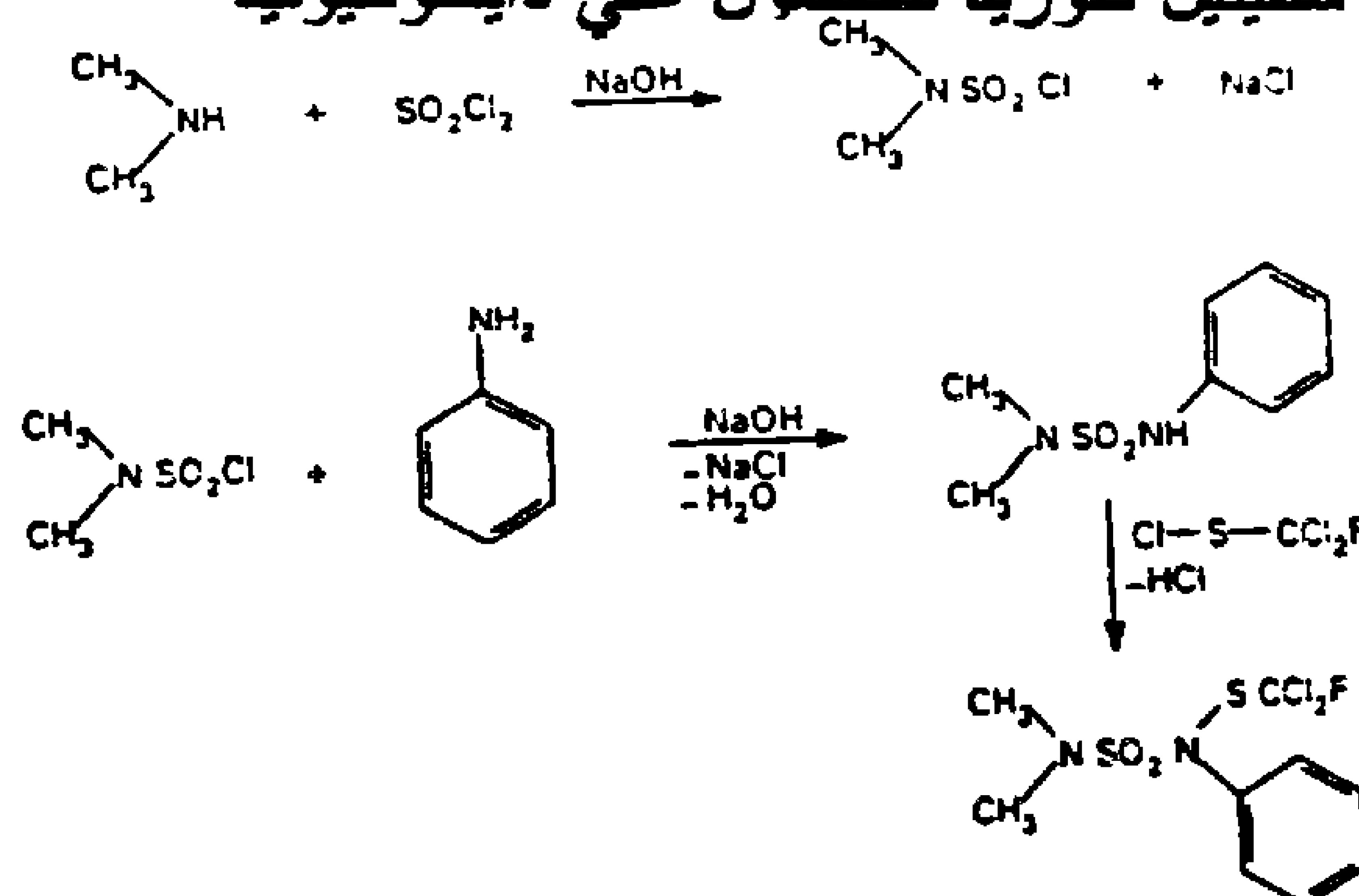
يتم انتاج ميسيوفلان بتفاعل ترايكلوروميثيل سلفينيل كلوريد مع ٤-كلوروفينيل ميثان سلفون ايميد في وجود الصودا الكاوية.



Dichlofluanid

(N'-dichlorofluoromethylthio-N,N-dimethyl-N'-phenylsulfamide)

يجهز الدايكلو فليوانيد بواسطة معاملة سلفوريك كلوريد مع دايميثيل امين والانيلين. ن.ن-دايميثيل ن-فينيل سلفاميد التي تتكون كمادة وسيطة يحدث لها ازدواج مع مركب فلورودايكلوروميثان سلفينيل كلوريد للحصول علي دايكلوفليونيد

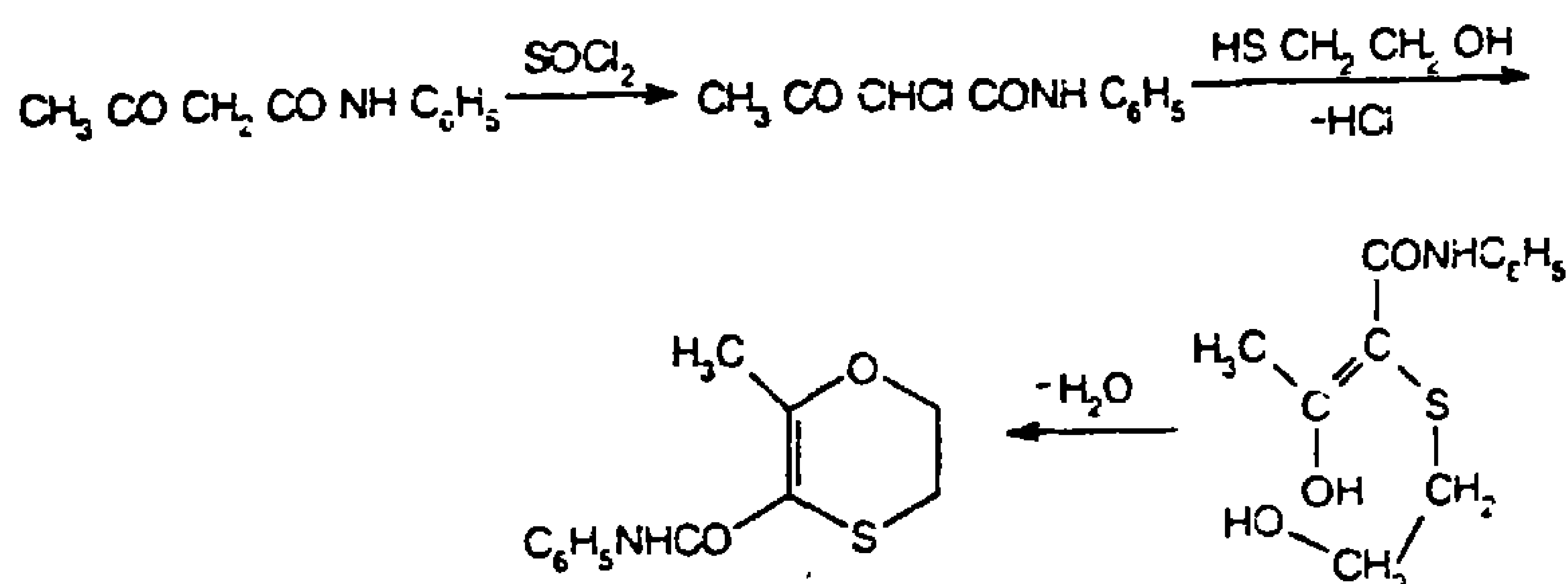


☒ الاوكساثينات **Oxathins**

Vitavax

(carboxin, 2,3-dihydro-5-carboxanilid-6-methyl-1,4 oxathiin)

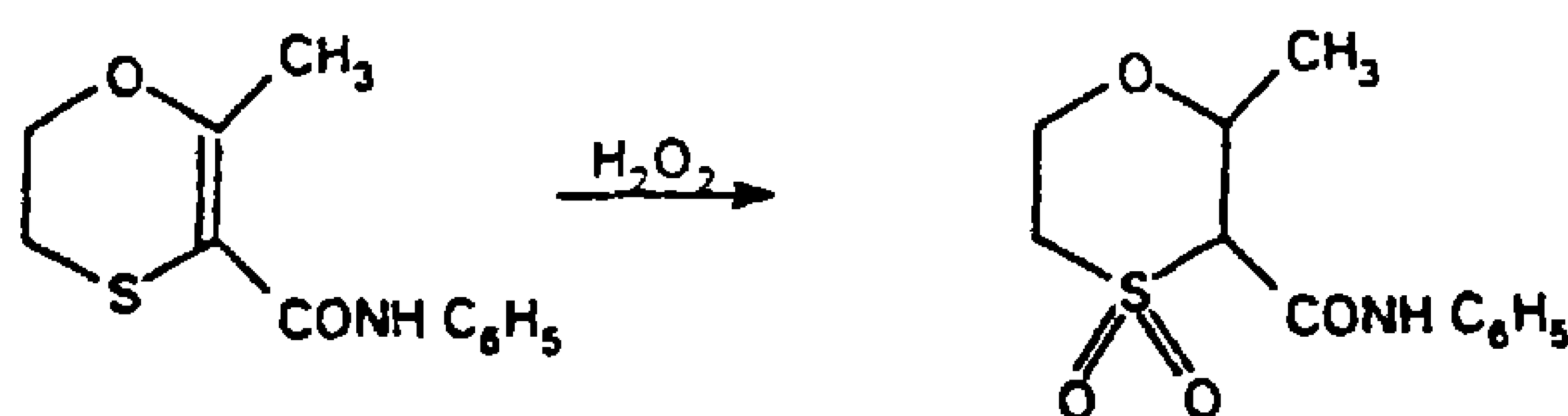
يجهز الفيتافاكس بتفاعل اسيتواسيتانيليد مع سلفوريك كلوريد للحصول علي كلورو اسيتو اسيتانيليد. هذا بتفاعل مع ٢-ثيواثيانول متبوعا بتكوين الحلقات للحصول علي الفيتافاكس.



Plantvax

(Oxycarboxin, 2,3-dihydro-5-carboxanido-6-methyl 1,4-dioxide)

يجهز البلانتفاكس باكسدة الكاربوكسين مع فوق اكسيد الايدروجين



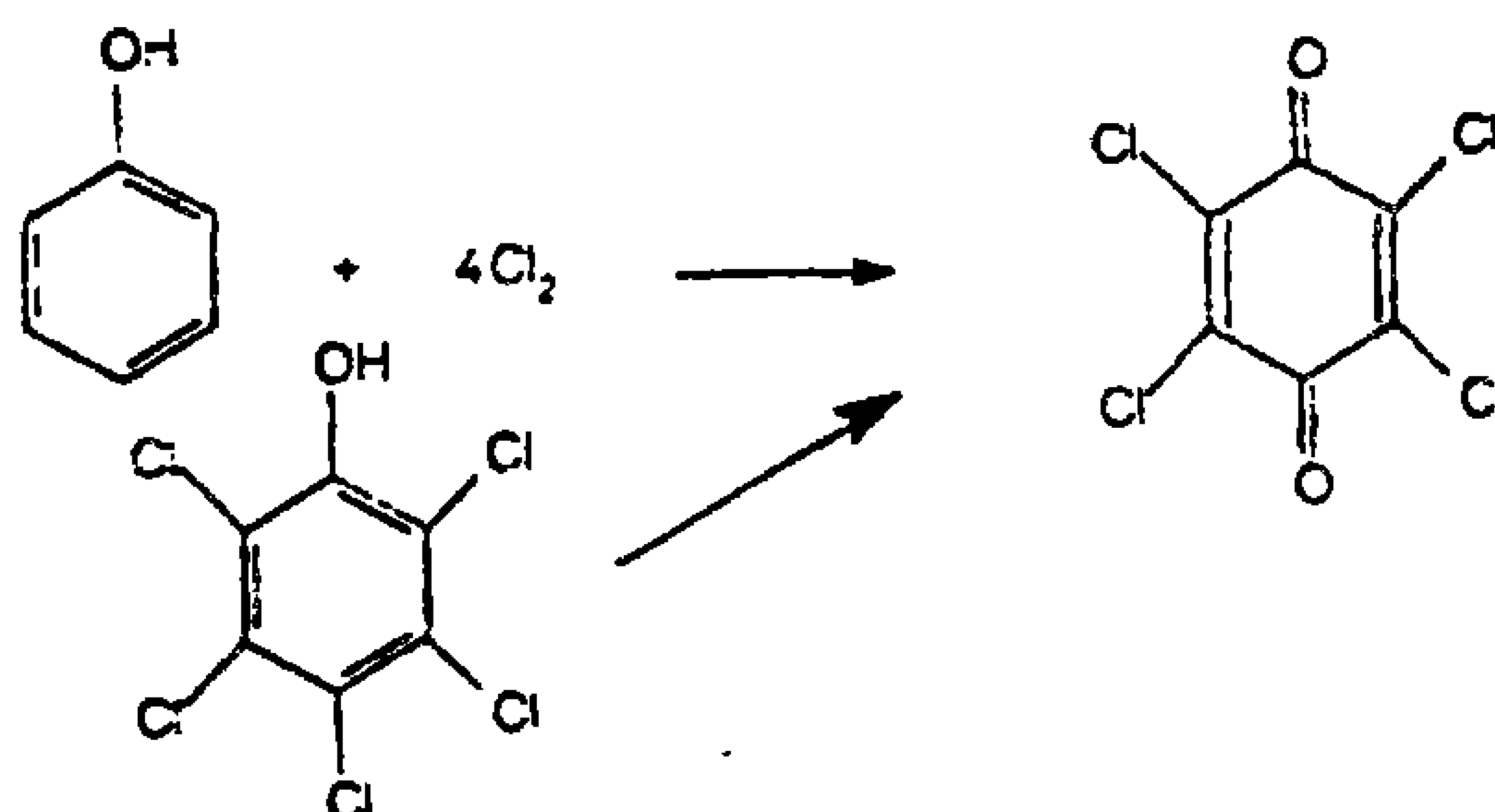
عن كيفية احداث الفعل فان الكاربوكسين والاوكسي كاربوكسين تتداخل مع اكسدة السكسينات في الفطر من خلال ابطال نشاط انزيم سكسينات ديهيدروجينيز. هذا التثبيط يؤدي الي تراكم السكسينات في خلايا الفطر مما يسبب قتل الفطريات.

☒ الكونيونات Quinones

Chloranil

(Tetrachloro-p-benzoquinone)

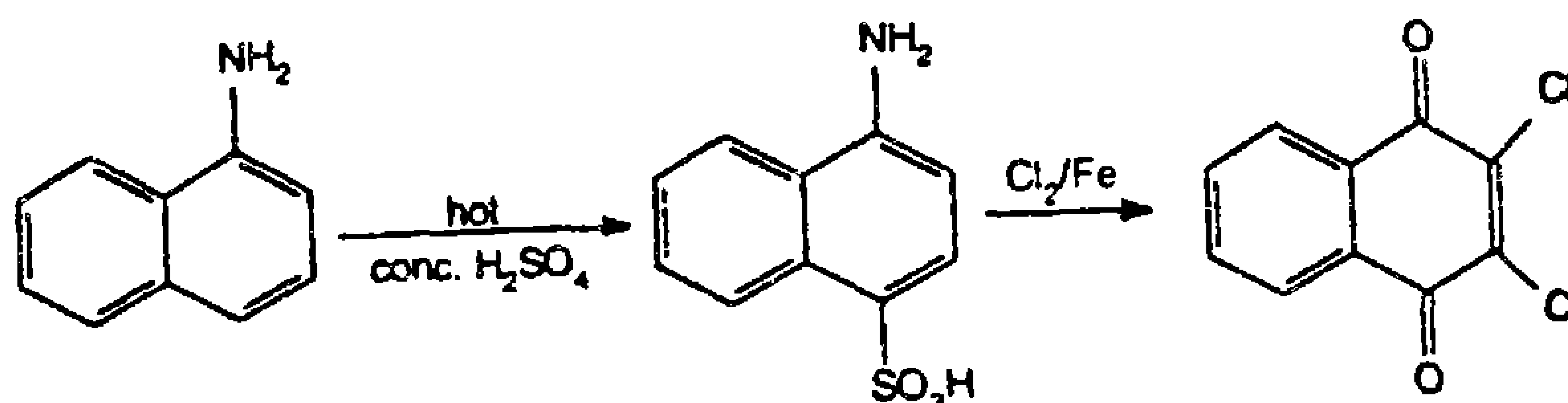
يحضر الكلورانيل بالكلورةالتاكسدية للفينول او بواسطة التحلل المائي التاكسدي لمركب بنتا كلوروفينول



Dichlone

(2,3-dichloro-1,4-napthaquinone)

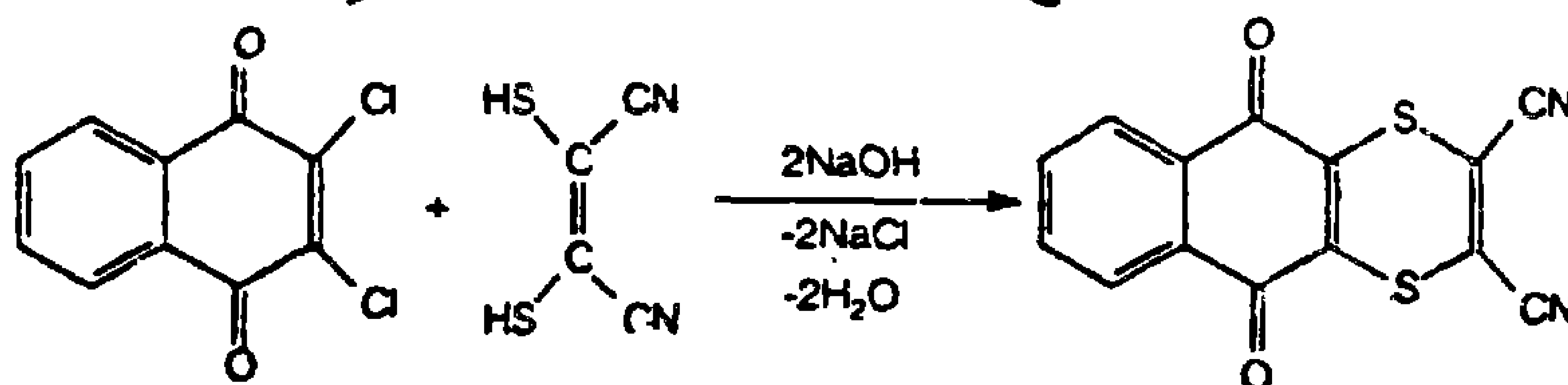
يحضر الدايكلون بتمرير غاز الكلورين خلال محلول ١و٤-امينونافثالين سلفونيك اسيد في محلول مائي من حامض الكبريتيك



Dithianon

(Delon, 5,10-dihydro-5,10-dioxonaphthol (2,3-b) 1,4 dithiin -2,3-dicarbonitrile)

يحضر دايثيانون بتاعل دايكلون مع ٢و٣-ميركابتو ٢-بيوتين داي نتريل

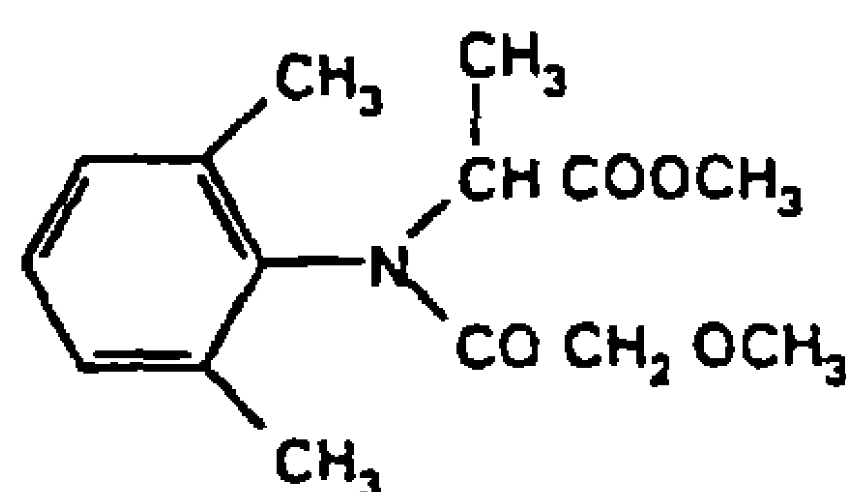


الفعل الابادي لمركبات الكينونات ترجع الي تفاعل اضافي مع السلفيدريك المحتوية علي انزيمات التنفس في خلايا الفطر. الميكانيكية الشاملة للشحن يحتمل ان تتمثل في ارتباط الانزيم مع نواه الكينون بالاحلال او الاضافة للرابطة الزوجية.

☒ الكربوكسي اميدات **Carboxamides:**

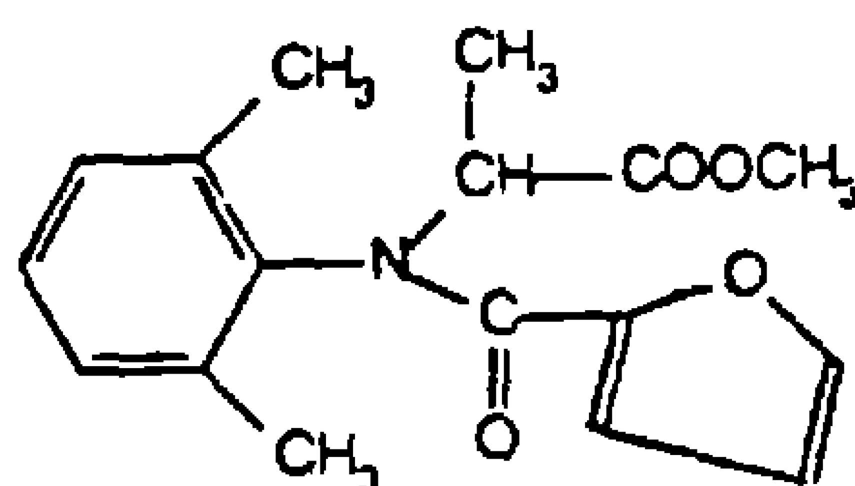
Metalaxyl

(Methyl-N-(2,6-dimethyl phenyl) N-(2-methoxyacetyl) DL-alaninate)



Fongarid

(Methyl N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(2-furanylcarbonyl) DL-alaninate)

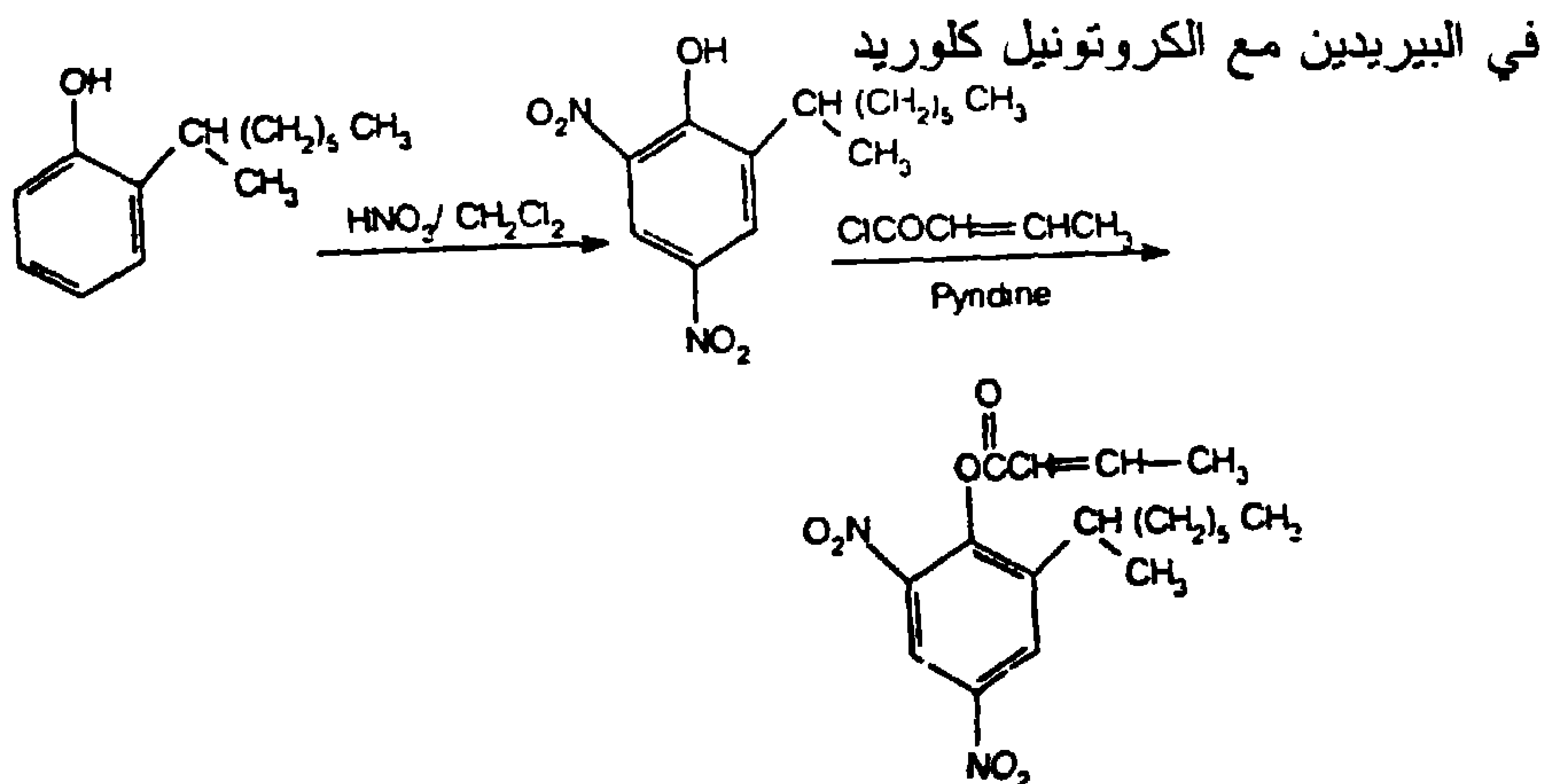


☒ داينترو الكيل فينولات **Dinitroalkylphenols**

Dinocap

(2,4-dinitro-6(1-methyl-n-heptyl) phenyl crotonate

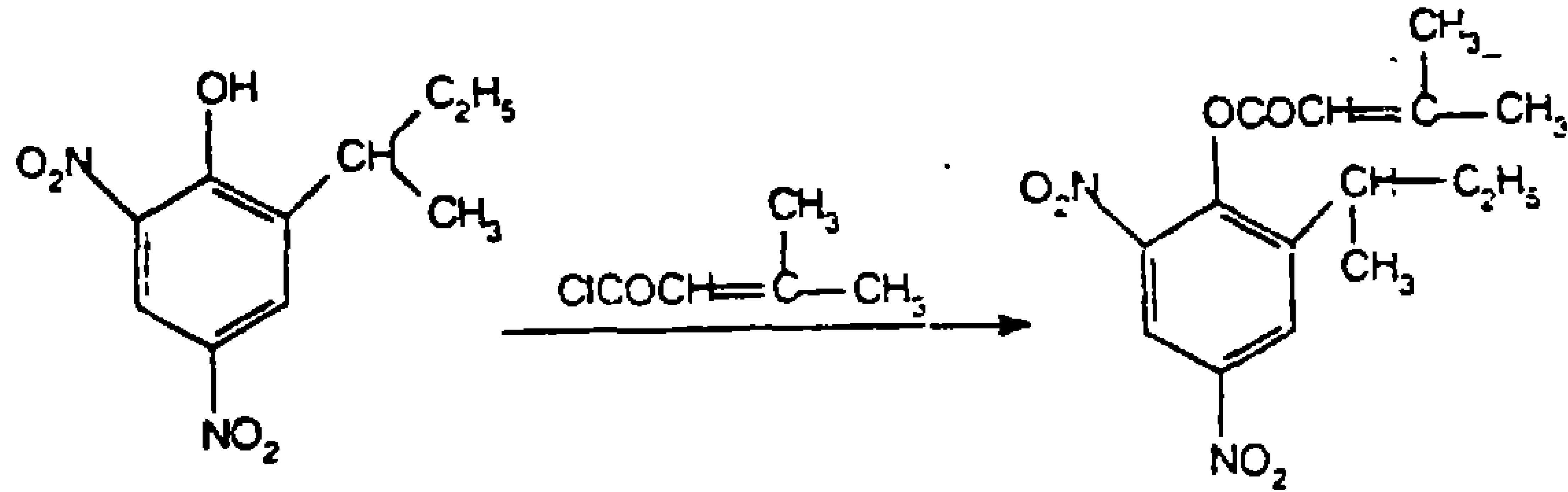
يجهز الدينوكاب بنترتة الايزو او كتيل فينول ، داينتروايزواوكتيل فينيل والناتج يتفاعل في البيريدين مع الكروتونيل كلوريد



Binapacryl

(4,6-dinitro-2-sec-butyl-phenyl-3-methyl crotonate)

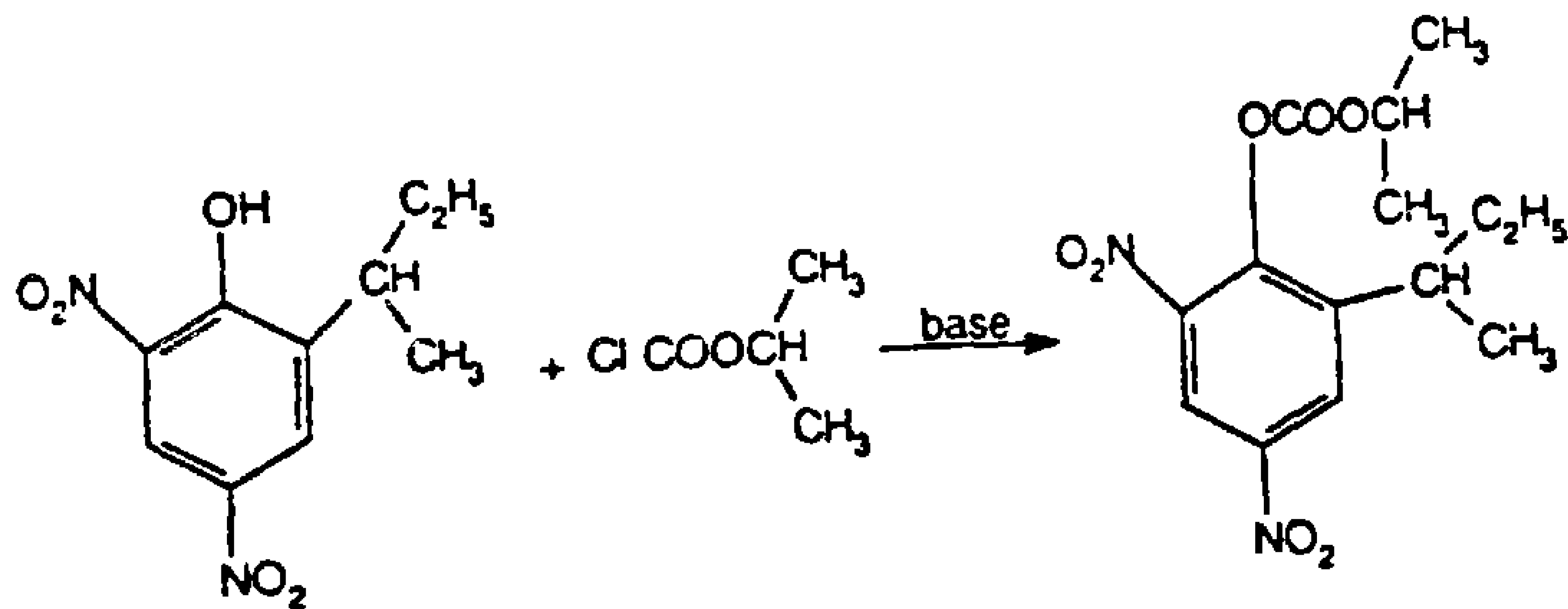
البيناباكريل يجهز باسترة الدينوسيب مع ٣-ميثيل كروتونيل اسيد كلوريد



Dinobuton

(2-sec-buty-4,6-dinitrophenyl isopropyl carbonate)

الدينوبتون يجهز بمعاملة ملح القلوي للدينوسيب مع الايزوبروبيل كلوروفورمات



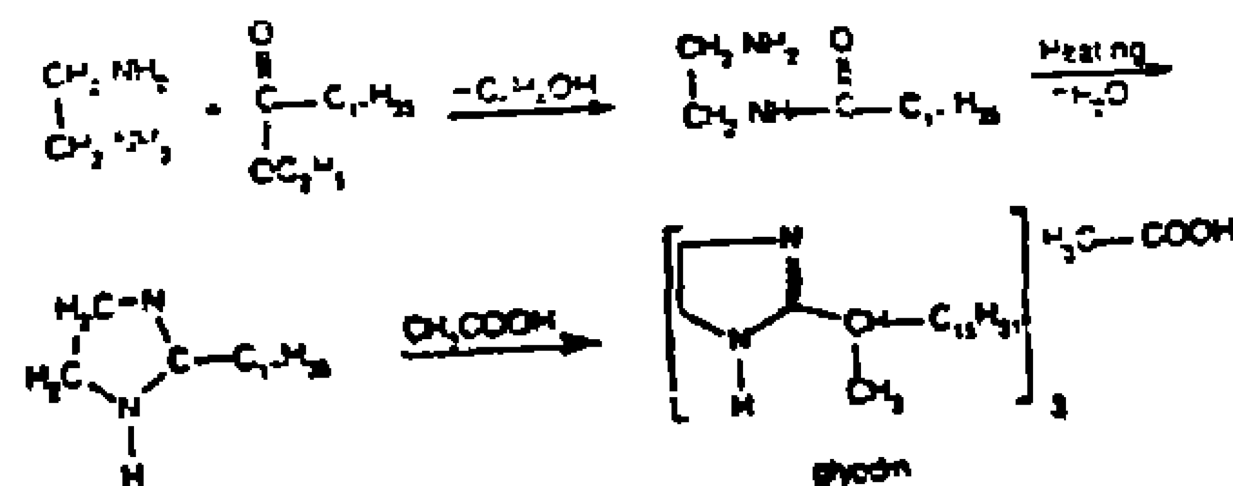
Azole compounds مركبات الازول ⊠

Imidazole and its derivatives

Glyodin

(2-heptadecyl-2-imidazoline acetate)

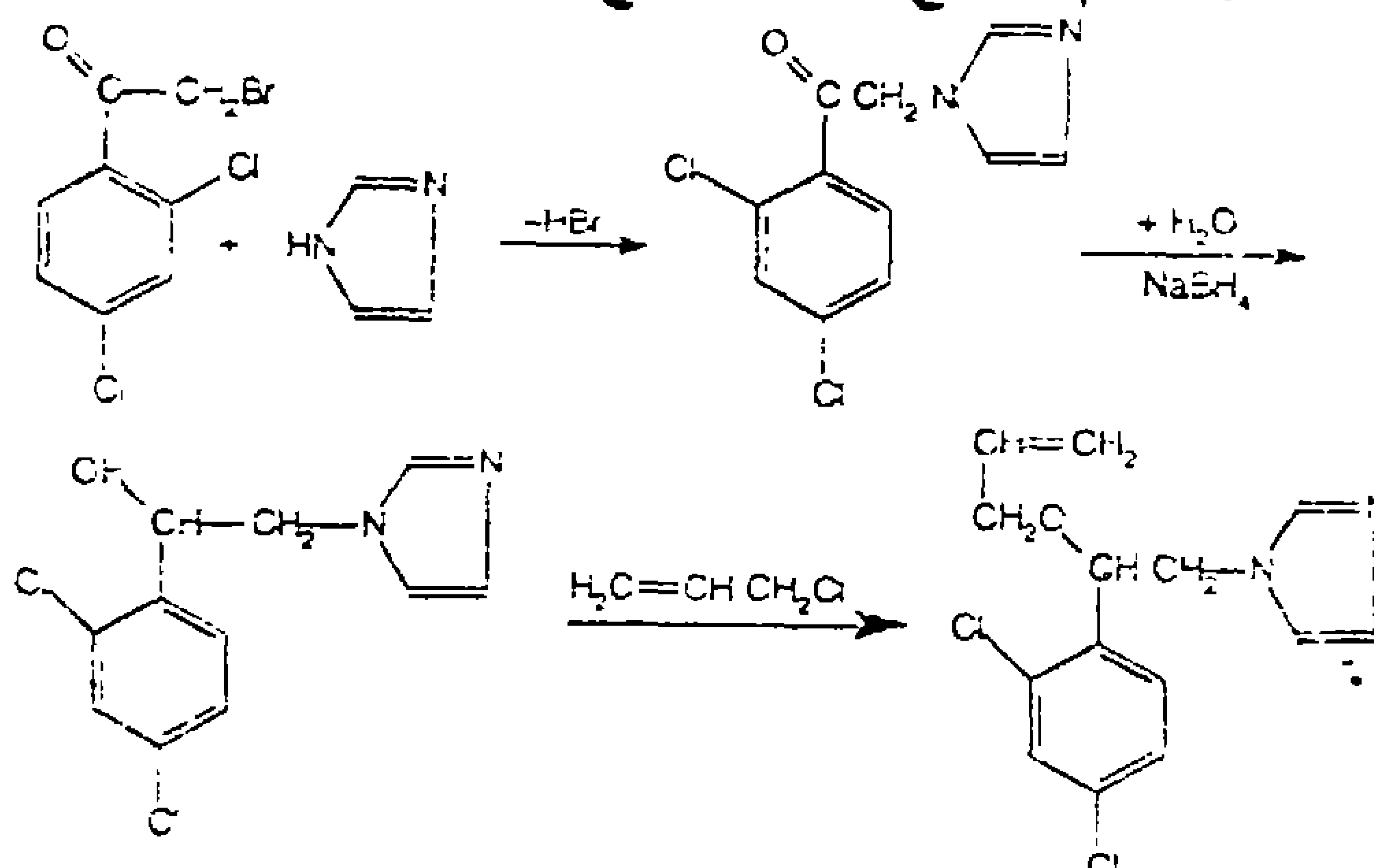
يجهز الجليودين بمعاملة الاثيلين داي امين والايثيل ستيرات مكونا اميد حامضي والتي عند التسخين يتكون تركيب حلقي ويكون ملح مع حامض الخليك



Imazalil

(1-β-propenyloxy-2,4-dichlorophenyl imidazole)

يجهز الايمازاليل باختزال المركب الوسطي الذي يتكون في تفاعل الكلوروفينيل اسيك بروميد مع الايمادازول ثم يستتبع ذلك الكلة مع الالكيل كلوريد

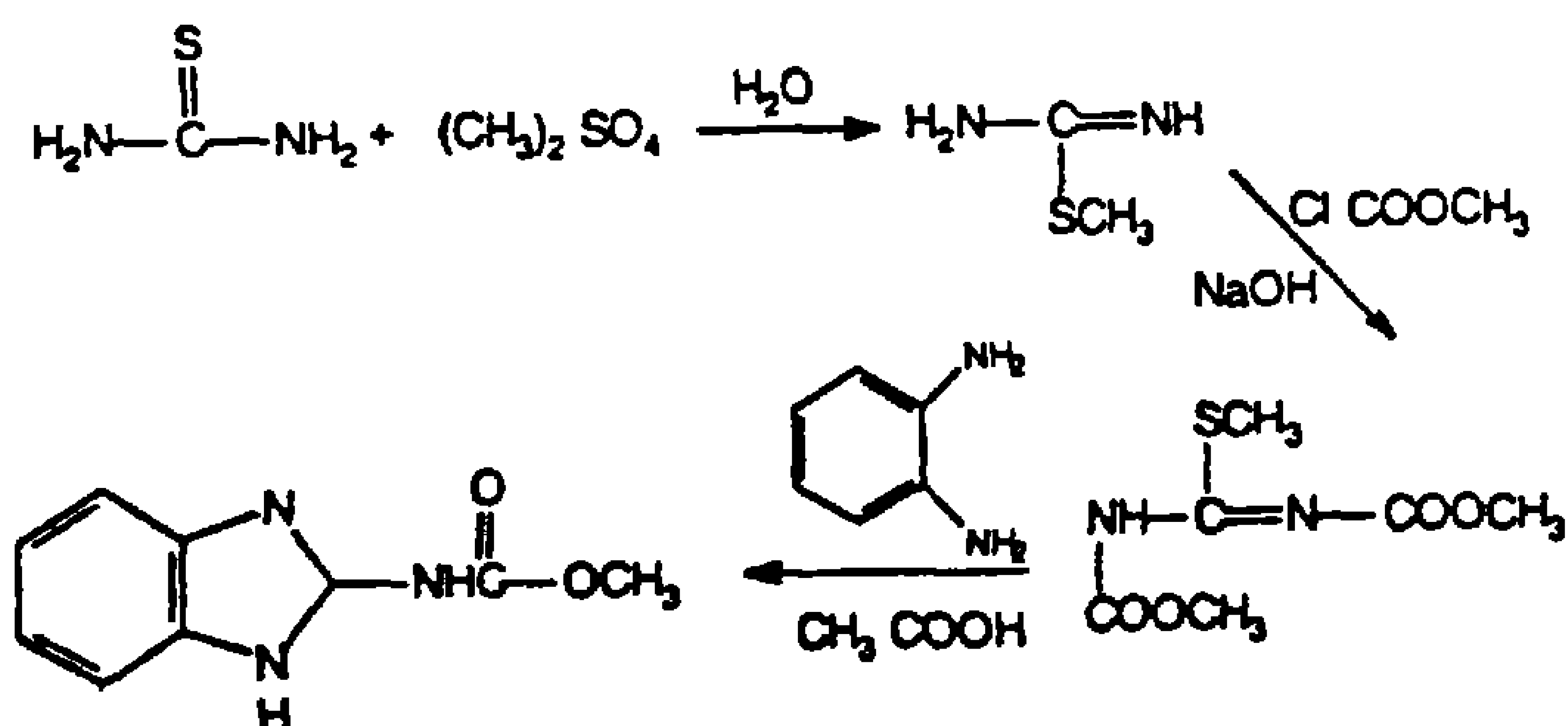


☒ مشتقات بنزيميدازول **Benzimidazole derivatives**

Carbendazim

(Methyl-N-benzimidazol-2-yl carbamate)

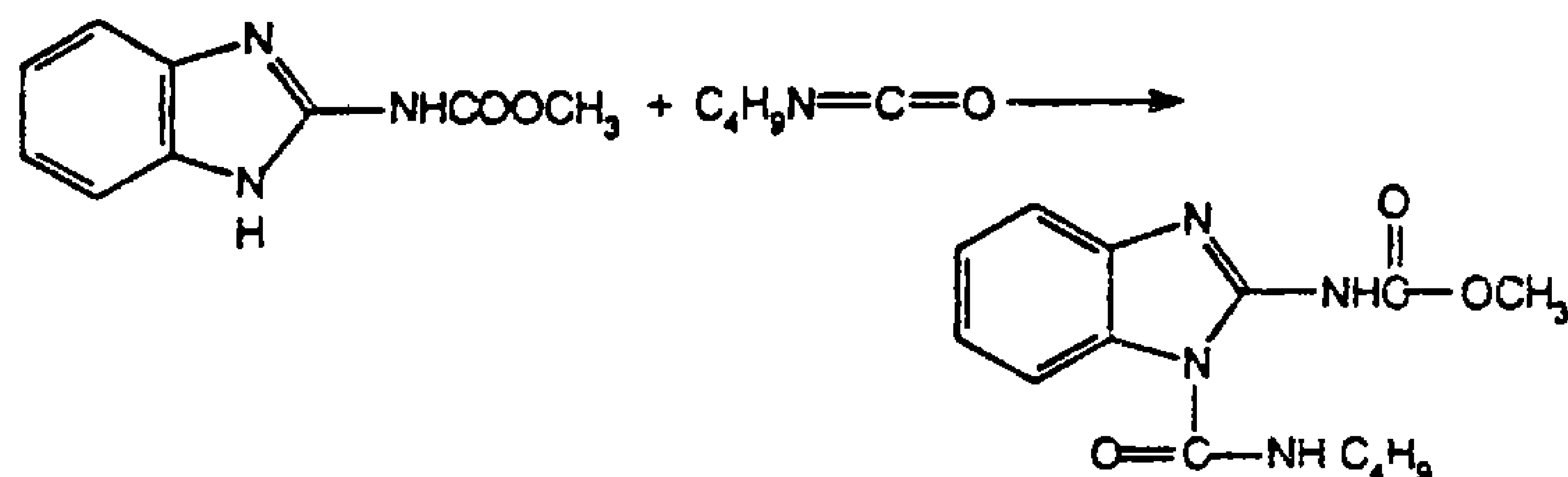
يجهز الكربندازيم بواسطة مثلة الثيوريا مع الدايميثيل سلفات ويستتبع ذلك ن-اسللة في الوسط القلوي لمركب S-ميثيل ايزوثيوريا المتكون مع ميثيل استر حامض الكلوروفورميك. مركب ن ون-بيس-(ميثوكسي كربونيل)-S- ميثيل ايزوثيوريا تتكثف مع اوكسي – فينيلين داي امين في حامض الخليك الثلجي.



Benomyl

(N-(1-butylcarbamoyl-benzimidazole 2-yl) methylcarbamate)

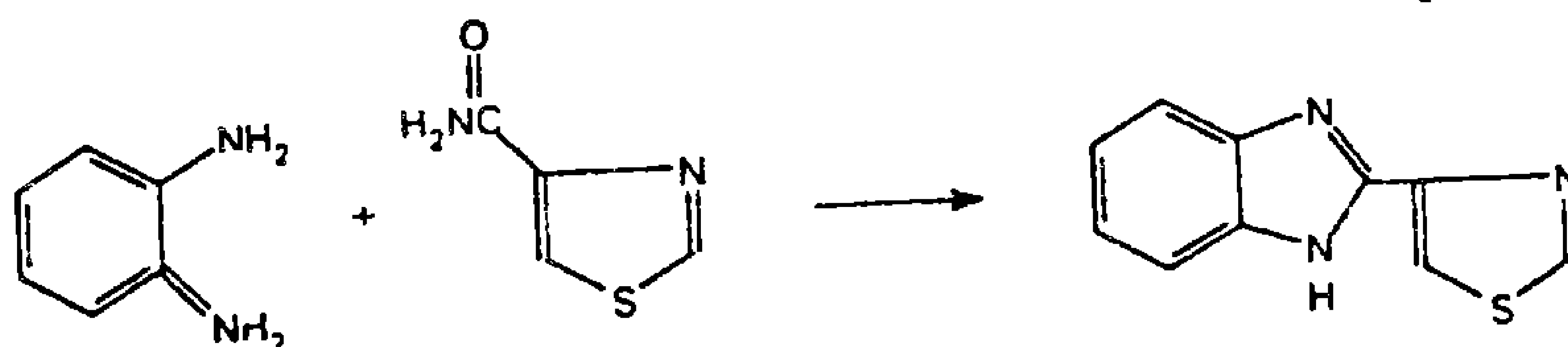
يتم انتاج المركب بتفاعل ميثيل -ن-بنزيميدازول-٢-ايل-كرباماًت مع البيوتايل ايزوسيانات.



Thiabendazole

(2-(4`-thiazolyl)-benzimidazole)

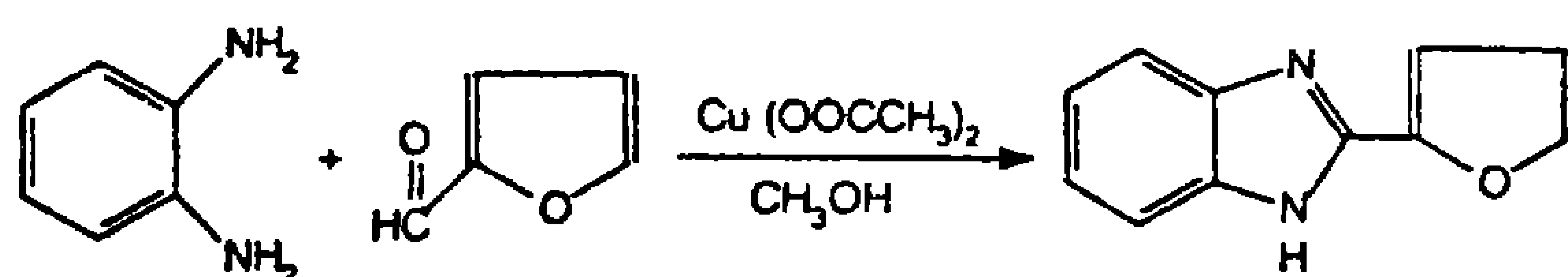
الثيابندازول يحضر من اوكسي – فينيلين داي امين و ٤-ثيازول – كربوكاسيد في حامض البولي فوسفوريك.



Fuberidazole

((2,2'-furyl) benzimidazole)

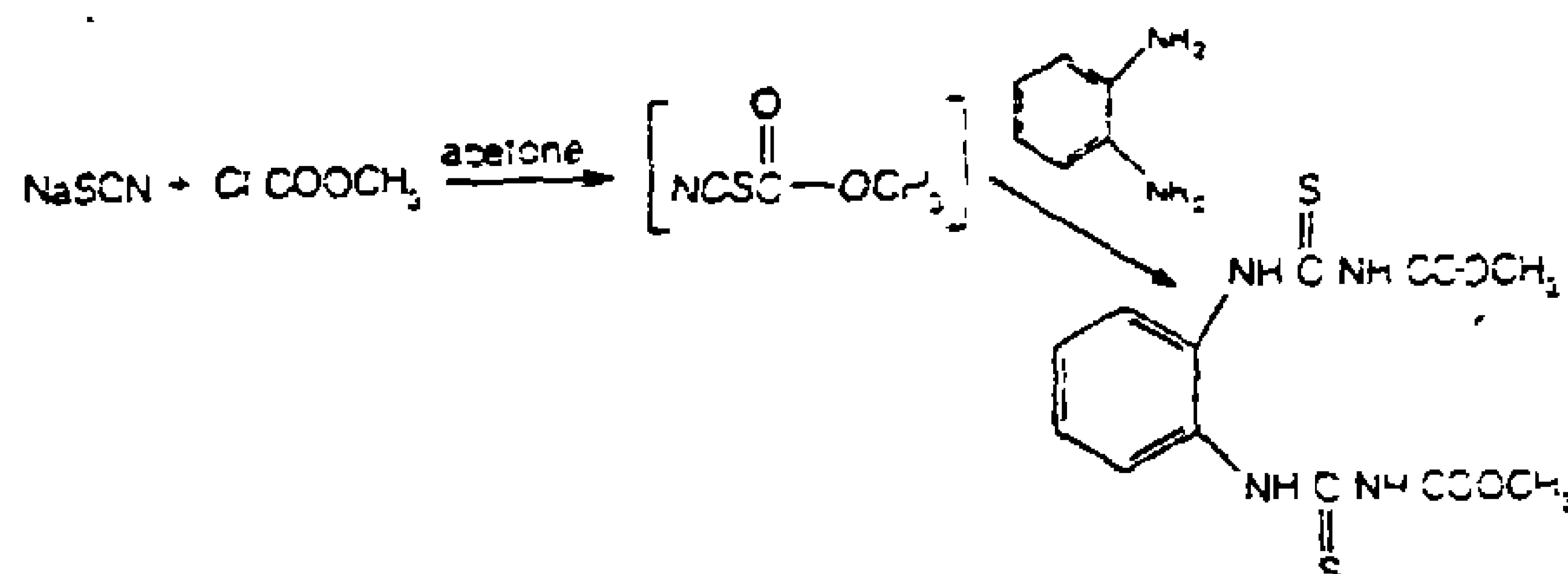
يجهز الفوبيريدازول بتفاعل الفورفورال مع اوكسي-فينيلين داي امين في وجود مادة مؤكسدة وهي خلايا النحاسيك في وسط كحول الميثيل



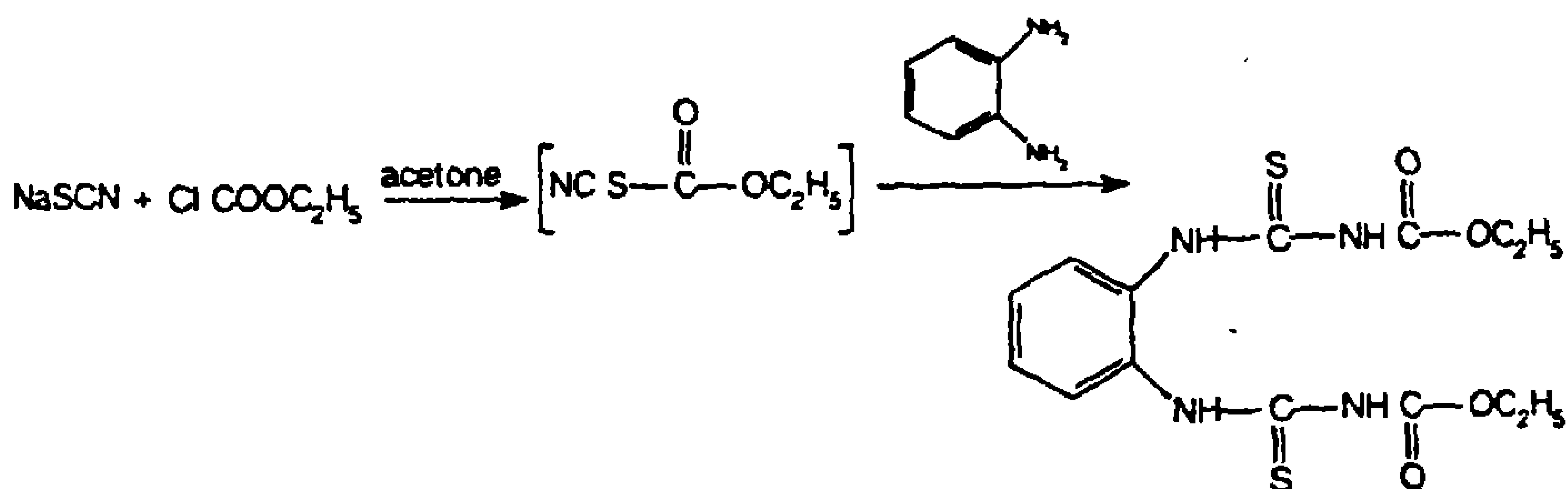
Thiophanate-methyl

(1,2-bis (3-methoxycarbonyl 1-thiourelido) benzene)

يحضر الثيوفانات ميثيل بتفاعل صوديوم او بوتاسيوم ثيوسيانات مع استر حامض الميثيل كلوروفورميك ثم بتفاعل المركب الوسطي الناتج مع اوكسي-فينيلين داي امين لتكوين المركب.



قرين الايثيل هو الثيوفانات ويعرف بالتابسين. يجهز بتكثيف صوديوم ثيونات والايثيل كلوروفورمات والفينيلين داي امين. الثيوفانات نفسها غير ابادية علي الفطريات ولكنها تتحول الي ايثيل ثيوفانات الفعالة ضد الفطريات.

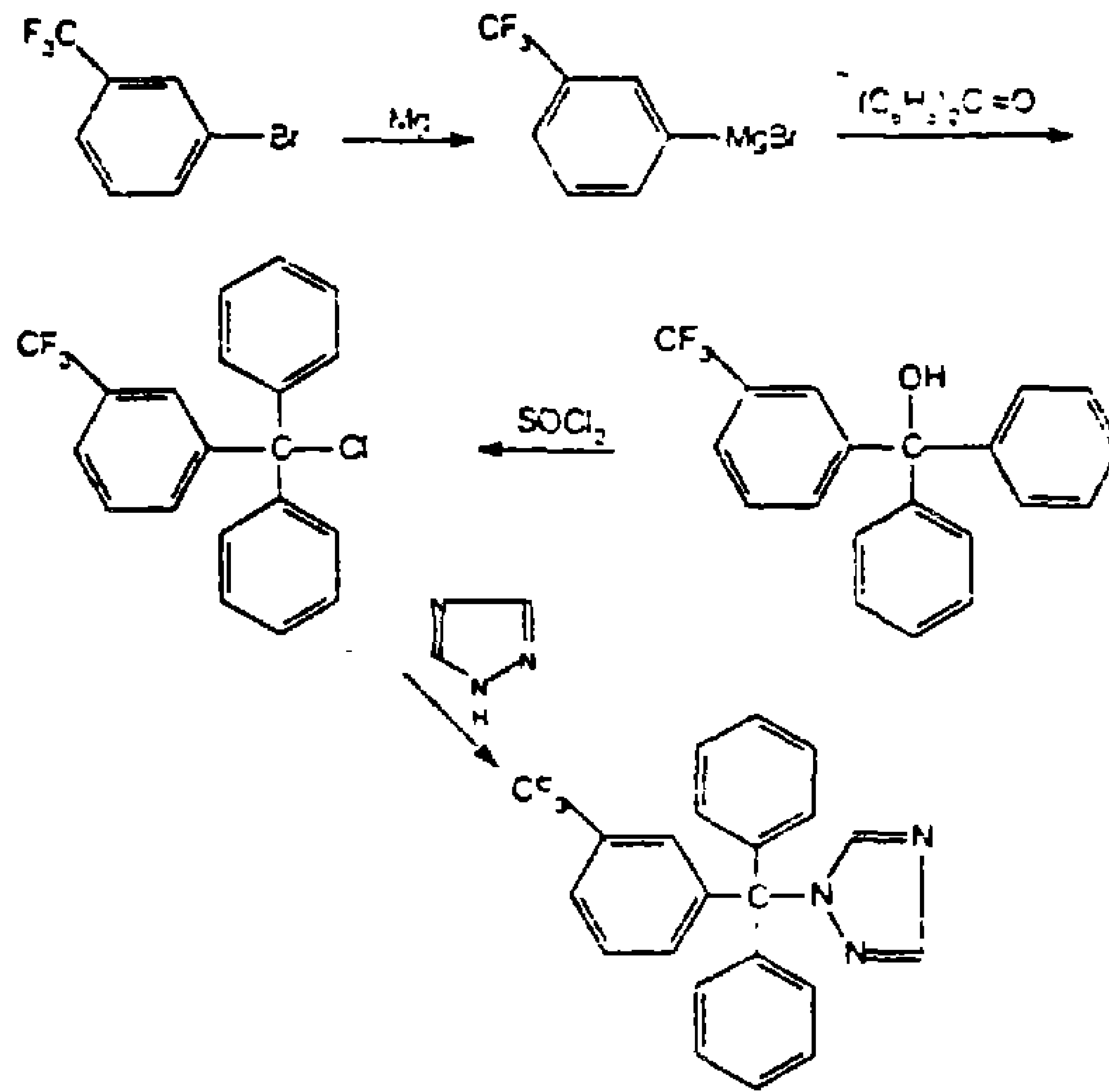


☒ **Triazoles التريازولات**

Fluotrimazole

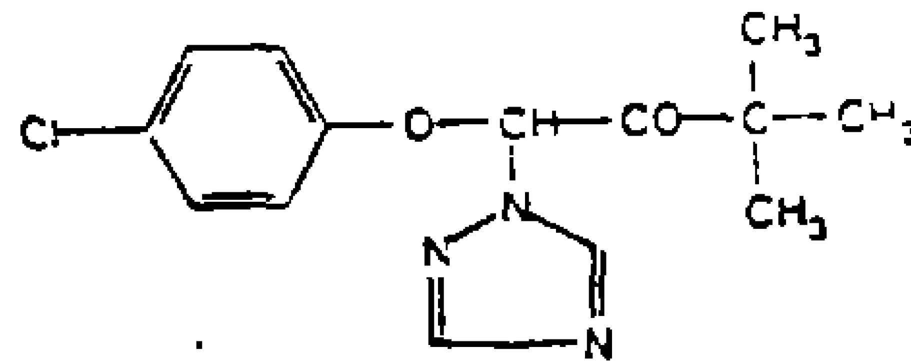
(1-(3-trifluoromethyltrityl)-1H-1,2,4-triazole)

يجهز الفلوتريمازول بمعاملة m-ترايفلورو ميثيل فينيل بروميد مع البنزوفينون في تخليق جريجنارد. الناتج ٣-تراي فلوروميثيل فينيل – بيس (فينيل) ميثيل كاربينول يتحول الي ترايتيل كلوريد ويعامل مع الترايازول في محلول الاسيتون لانتاج فلوتريمازول.



Triadimeton

(1-(4-chlorophenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1,2,4-triazole- 1-yl) butan-2-one)



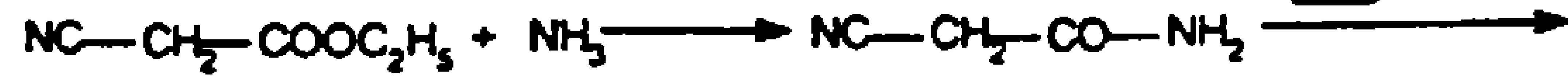
☒ المبيدات الفطرية غير متجانسة الحلقات **Heterocyclic fungicides**

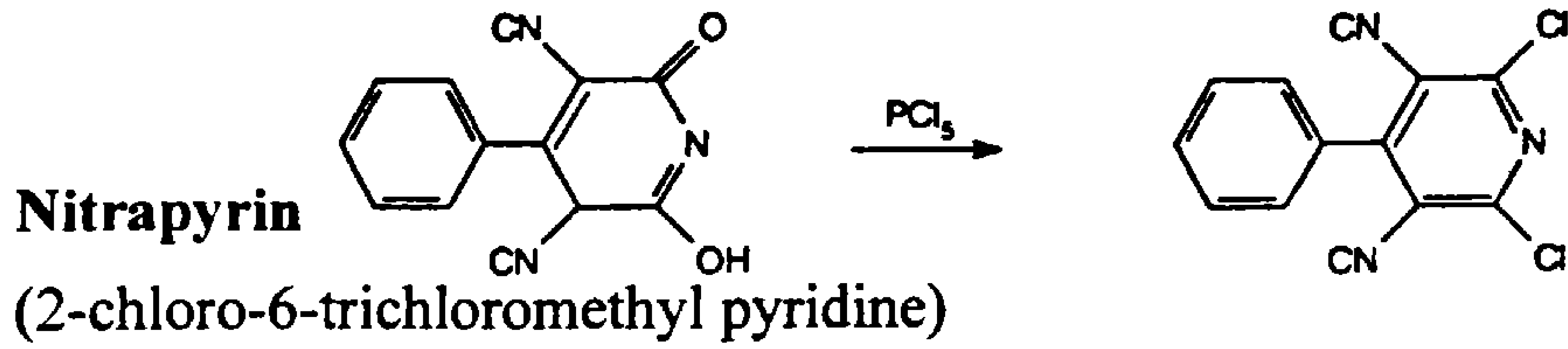
Pyridine derivatives

Pyridinitrile

(2,6-dichloro-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile)

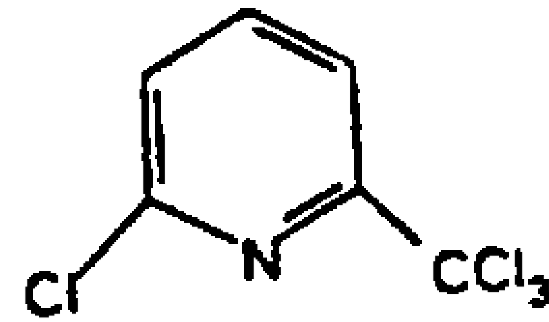
البيريدنتريل يجهز بواسطة تفاعل استر ايثيل حامض السيانو اسيتيك مع الامونيا ويتبع ذلك ازدواج جزيئين من الاميد سيانو اسيتيك يتكون مع بنزالدهيد وبواسطة الكلورة للمنتج ٣و٥-داي سيانو-٤-فينيل-٦-هيدروكسي هيدرو-٢-بيريدين.





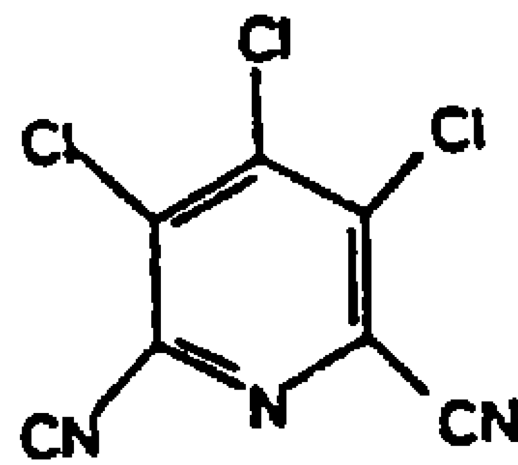
Nitrapyrin

(2-chloro-6-trichloromethyl pyridine)



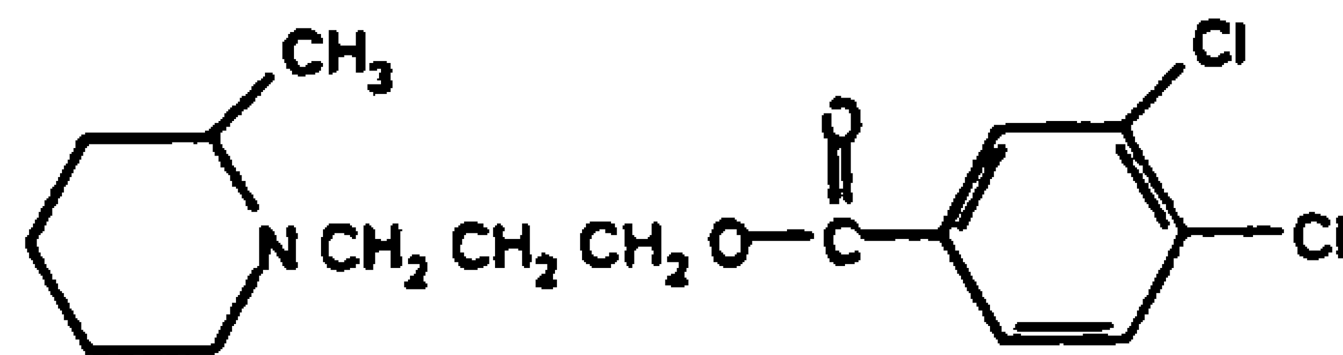
Dowco 263

(3,4,5-trichloro-2,6-dicyanopyridine)



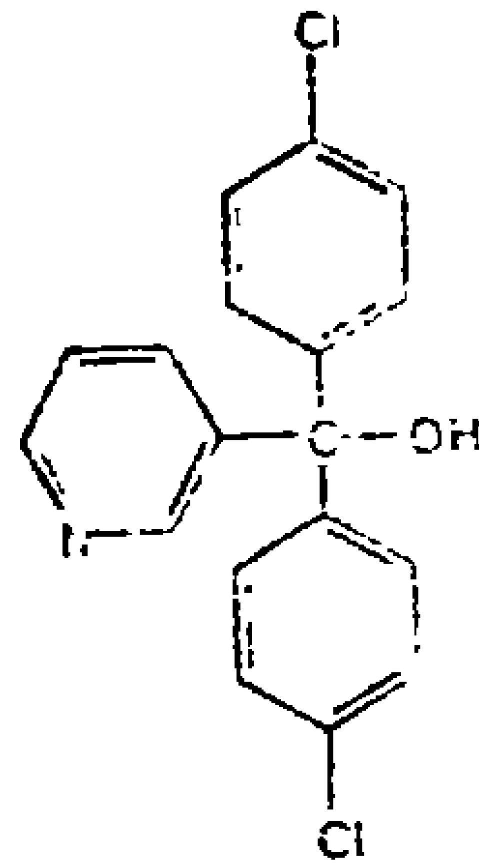
Piperalin

(3-(2-methylpiperidino) propyl 3,4-dichlorobenzoate)



Parinol

(3-(hydroxyl-bis (4-chlorophenyl) methyl) pyridine)

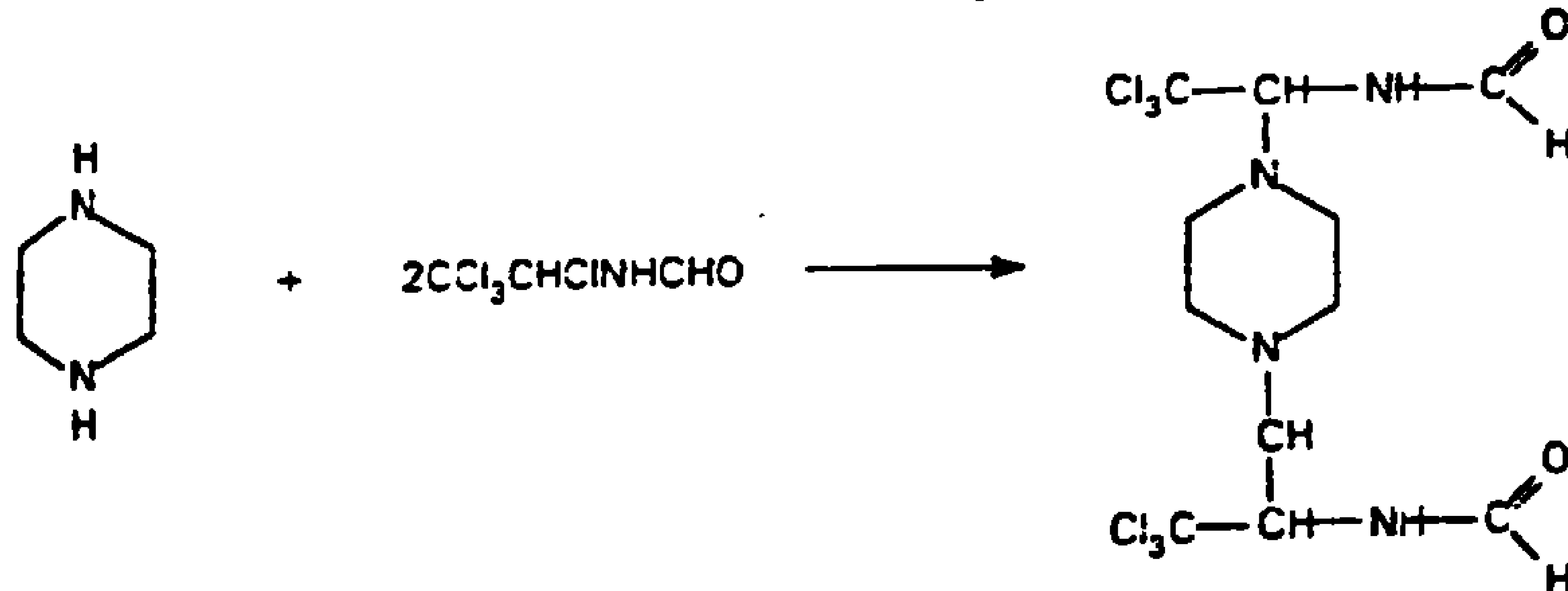


☒ مشتق البيرازين **Piperazine derivative**

Triforine

(N,N'-(1,4-piperazinediyl-bis (2,2,2-trichloroethylidene)) bis formamide)

ترايفورين يجهز بتفاعل البيرازين مع ١و٢و٢و٢-تتراكلوروايثيل فورماميد

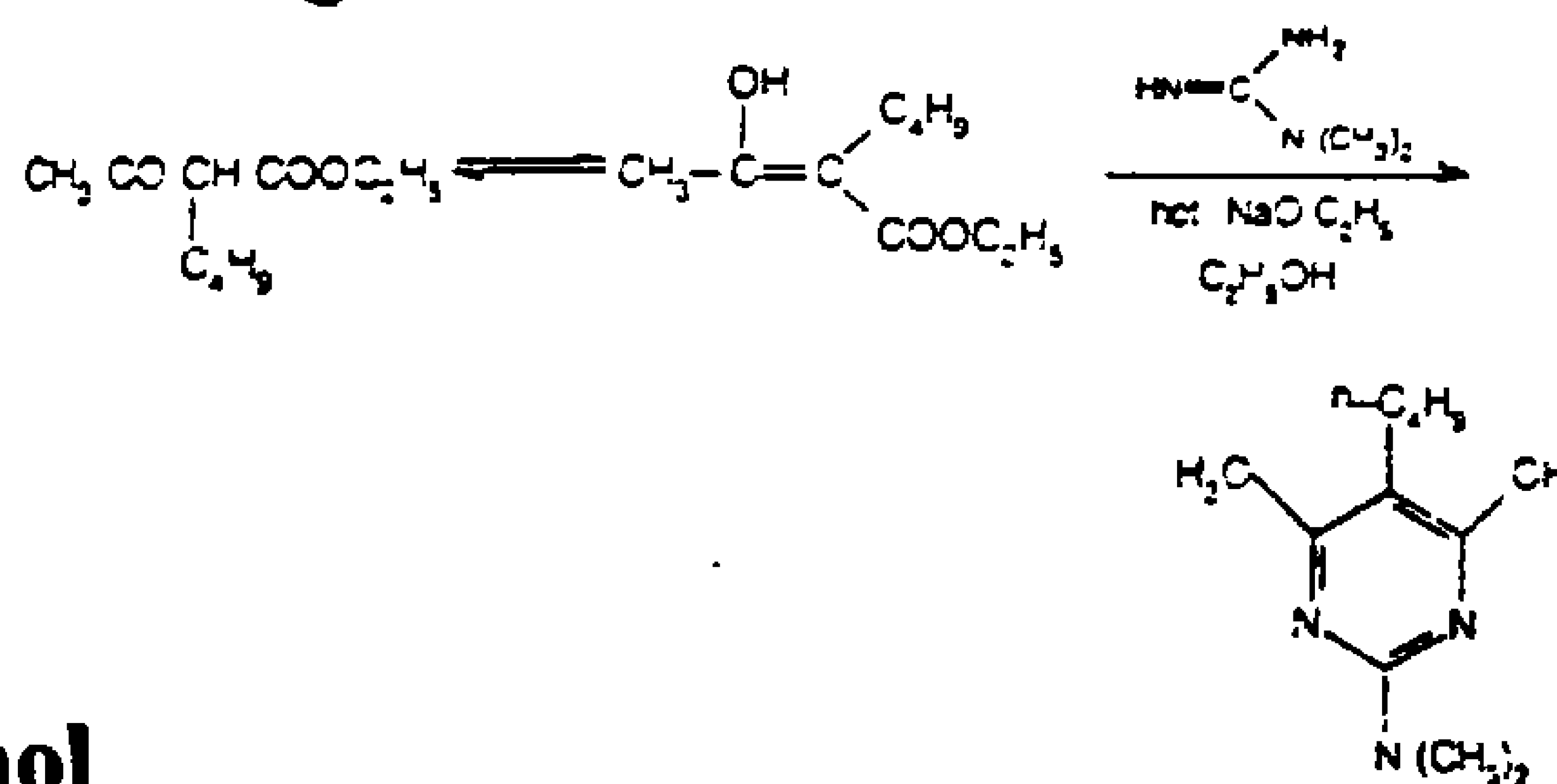


☒ البيريميدنات **Pyrimidines**

Dimethirimol

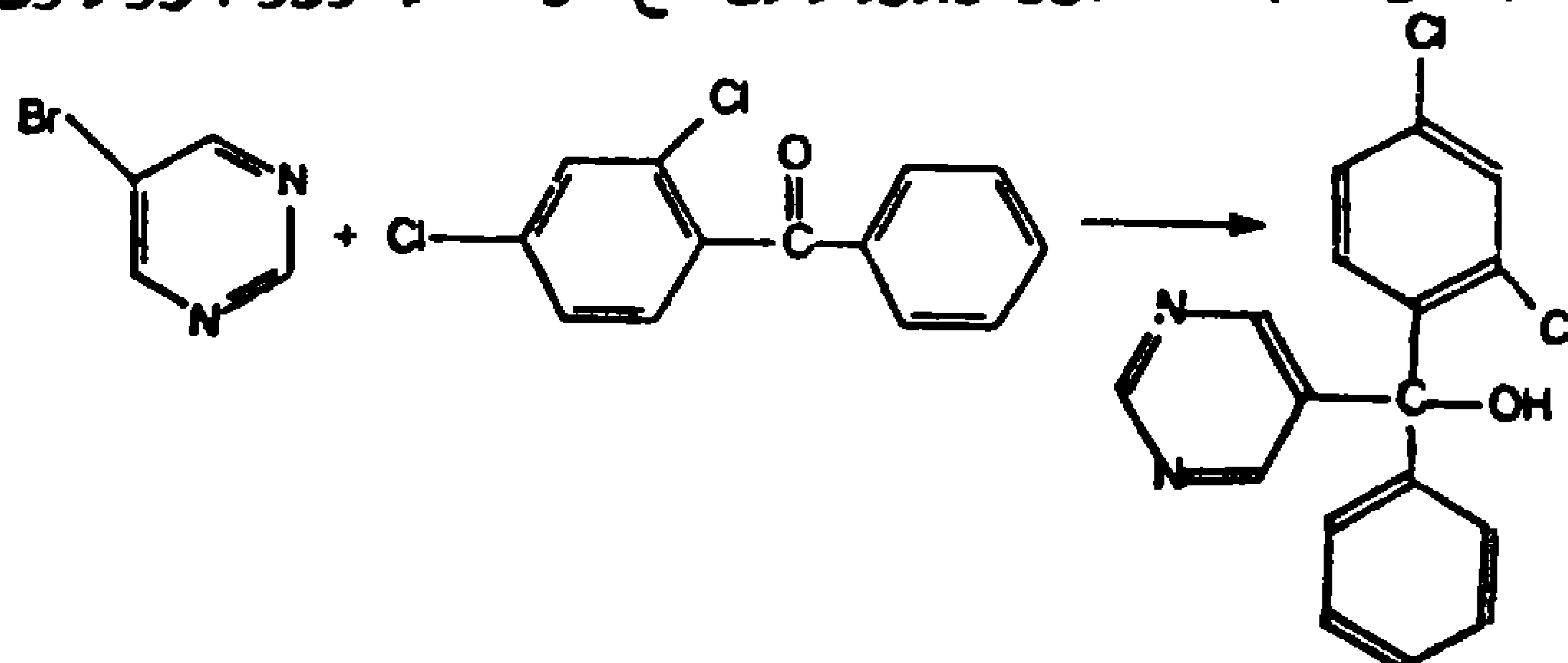
(5n-butyl-2-dimethylamino-4-hydroxy-6-methyl pyrimidine)

يجهز داي ميثيريمول بواسطة تكثيف ايثيل بيوتيل اسيتات مع ن ون-دايميثيل جوانيدين



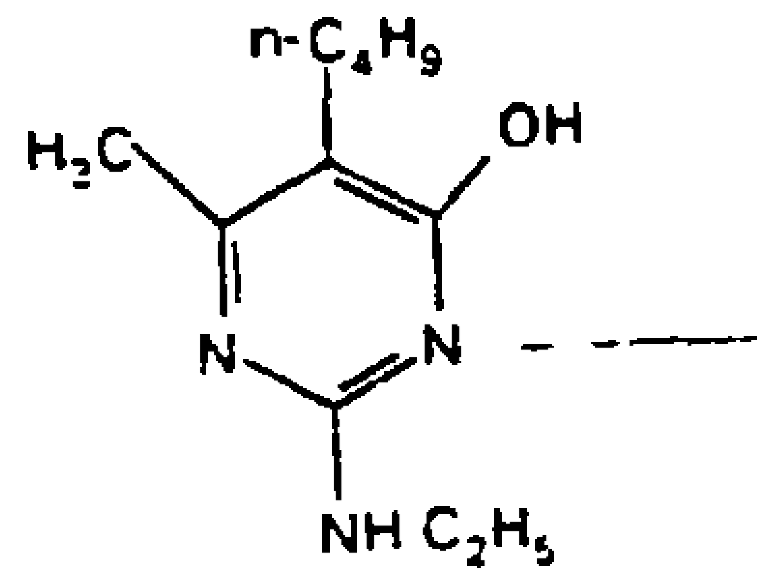
Triarimol تراي اريمول

يتحصل عليه من تكثيف ٥-بروموبيريميدين مع ٢و٤-دايكلورو بنزوفينون



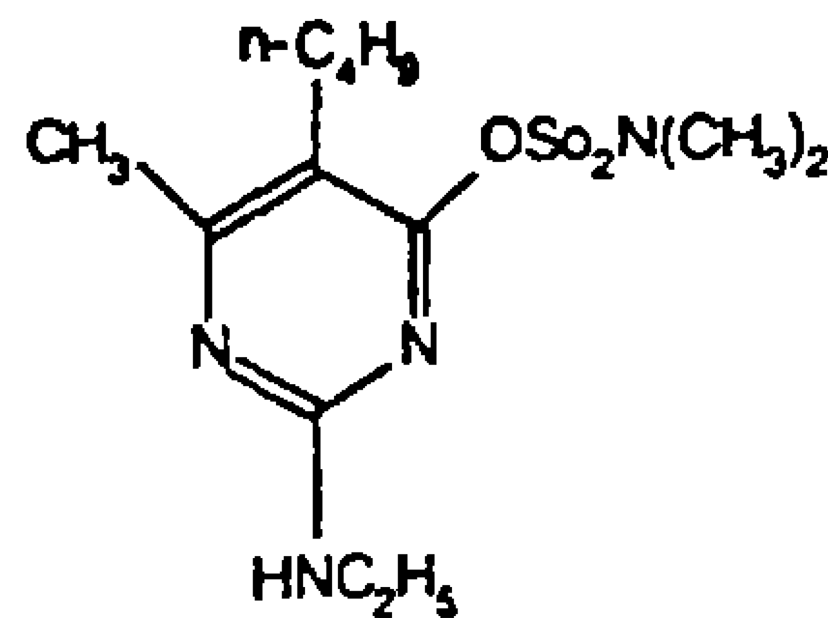
Ethirimol

(5-n-butyl-2-ethylamine-4-hydroxy-6-methylprimidine)



Bupirimate

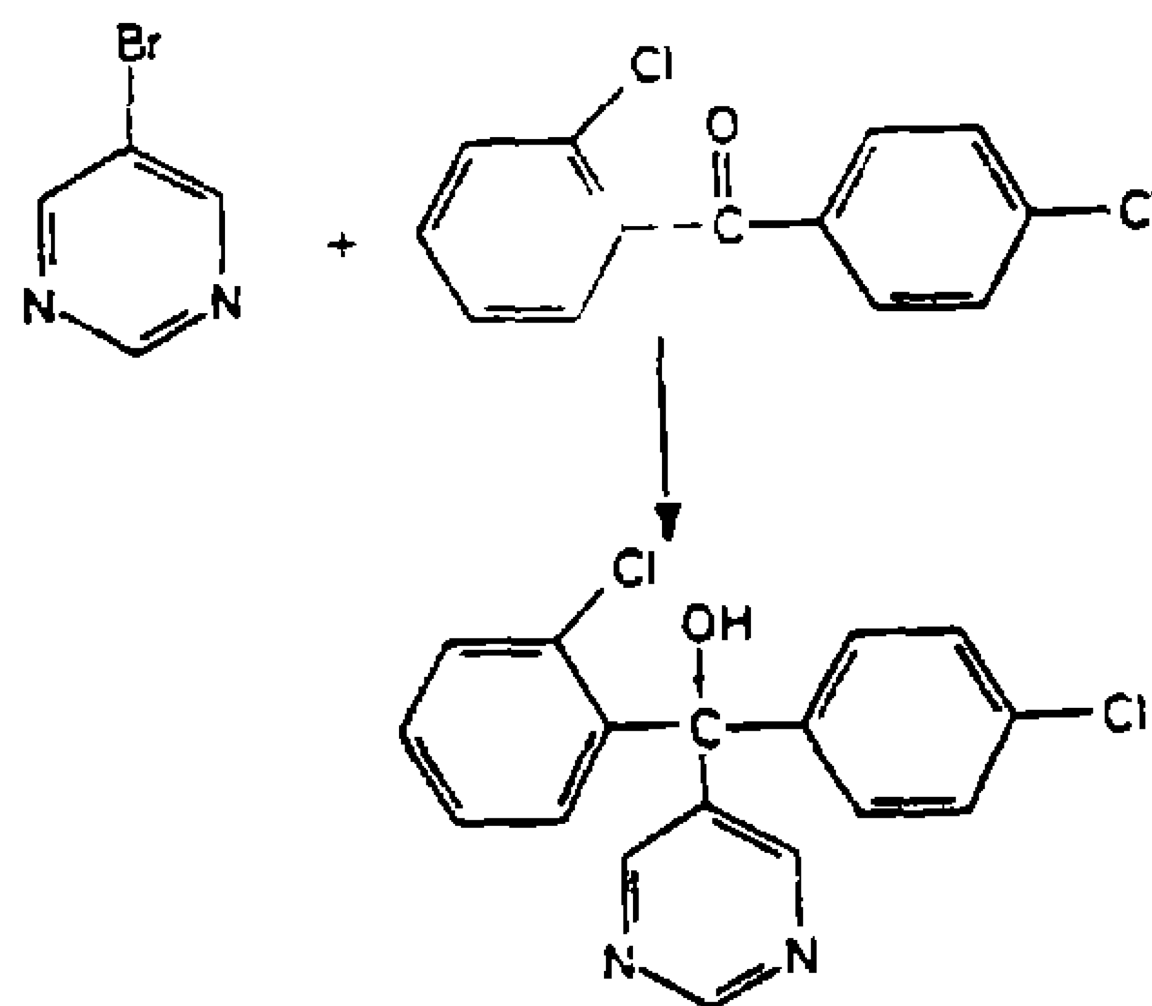
(5-n-butyl-2-ethylamino-6-methyl pyrimidine-4-yl imethylsulphamate)



Fenarimol

(2,4'-dichloro-pyrimidin-5 yl) benzhydryl alcohol)

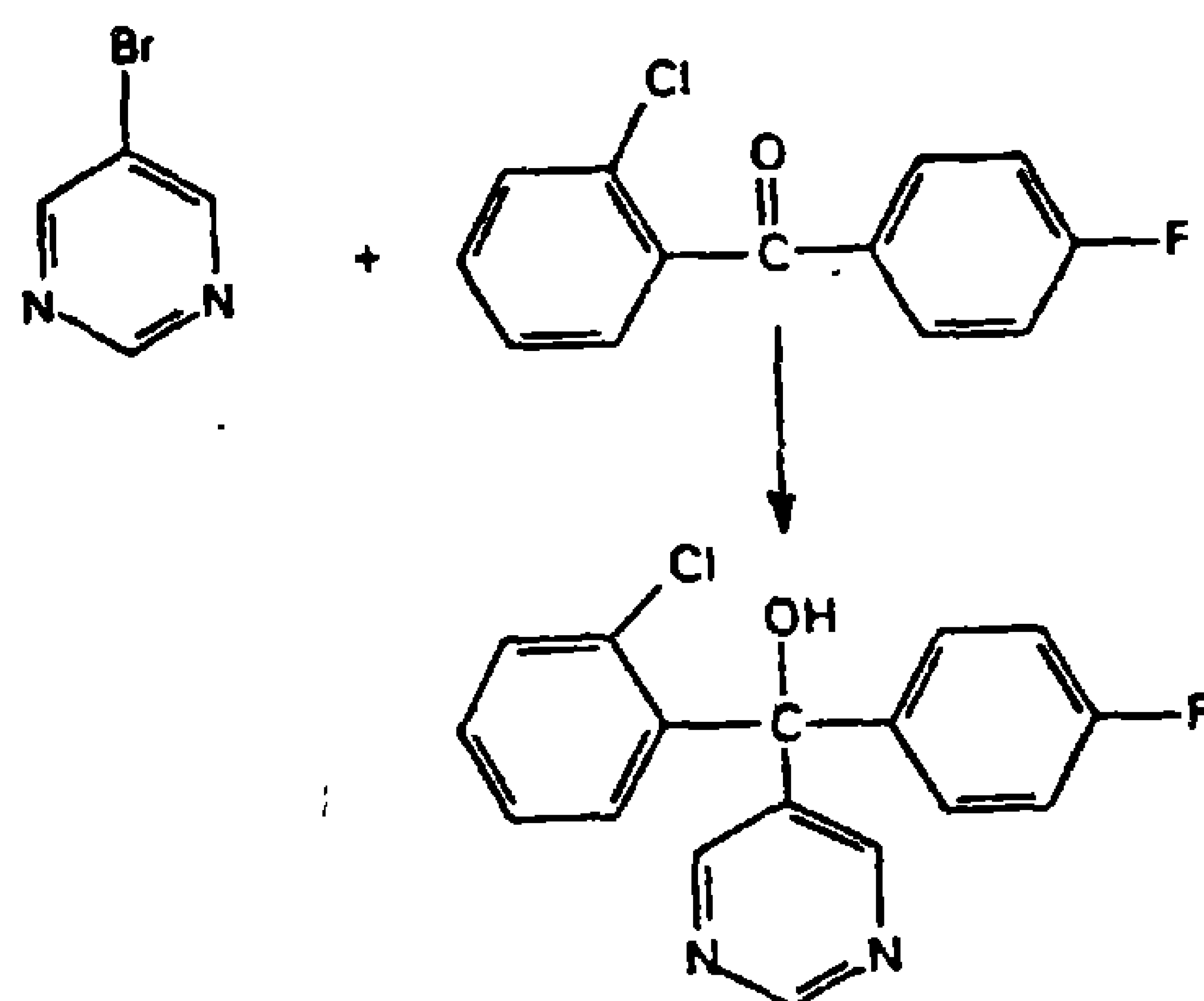
يجهز فيناريمول بمعاملة ٥-بروموبيريميدين مع ٢و٤-دايكلورو بنزوفينون



Nuarimol

((2-chlorophenyl) (4-fluorophenyl)-5-pyrimidinemethanol)

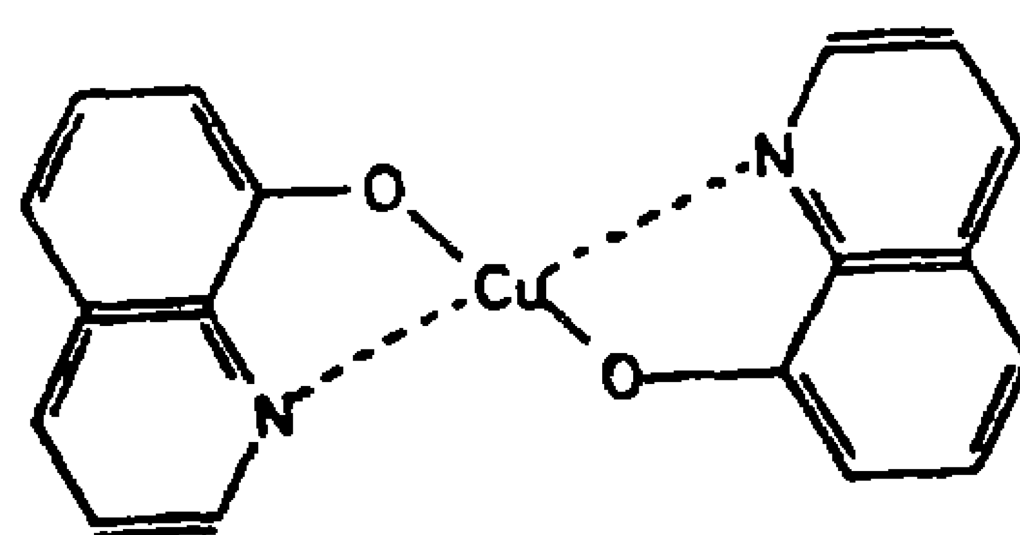
نواريمول يخلق من تفاعل ٠,٥ بروموبيريميدين مع ٢-كلورو-٤-فلوروبنزوفينون

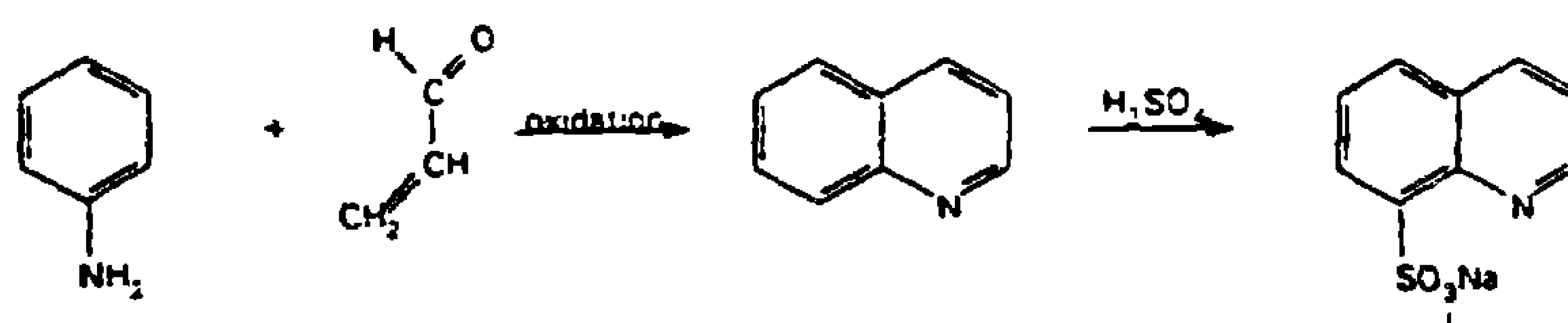


Quinoline derivatives مشتقات الكوينولين

8-hydroxyquinoline

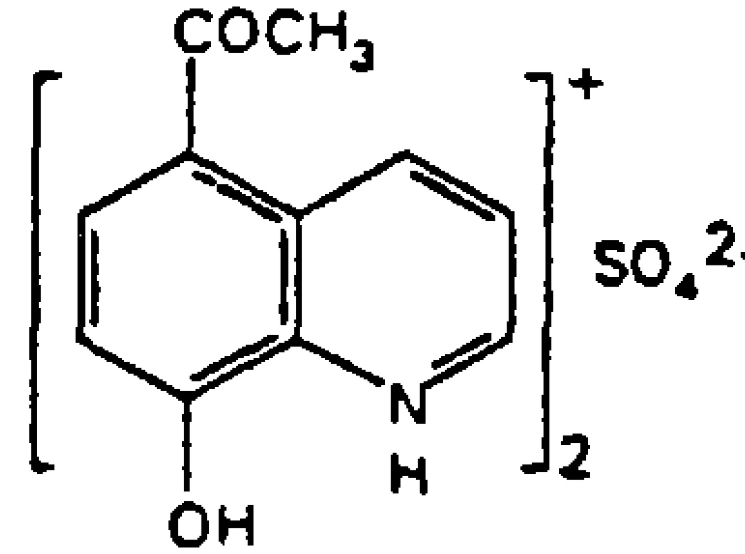
يتم الحصول علي ٨-هيدروكسي كوينولين من الكوينولين الذي يتكون من الانيلين والاكرولين بمعاملة مع حامض الكبريتيك المدخن معطيا كوينولين -٨-حامض كبريتيك ومنه يمكن تجهيز ٨-هيدروكسي كوينولين بواسطة الانهيار مع ايدروكسيد الصوديوم يستخدم ٨-هيدروكسي كوينولين في صورة نحاس-٨-كوينولينيت الذي يجهز من المحلول المائي لملح النحاس (II) بواسطة الترسيب مع ٨-هيدروكسي كوينولين. نحاس -٨-كوينولينيت له تركيب مخلبي.





Quinacetol sulphate

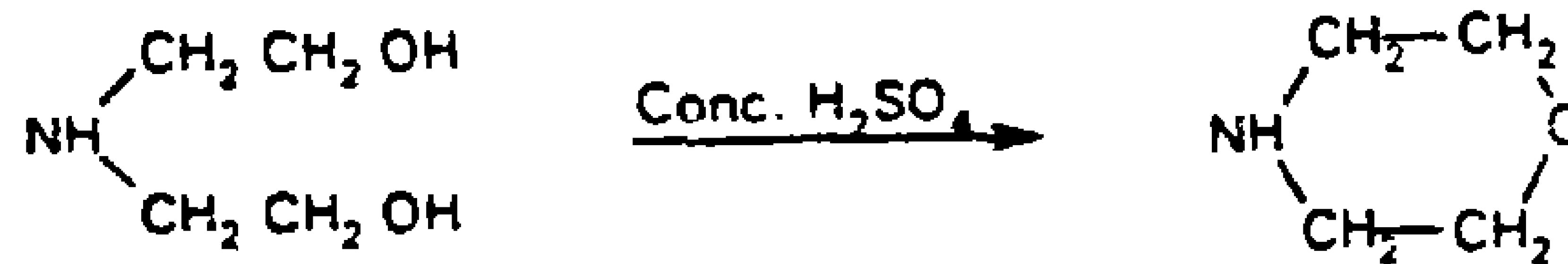
(bis(5-acetyl-8-hydroxyquinolinium) sulphate)



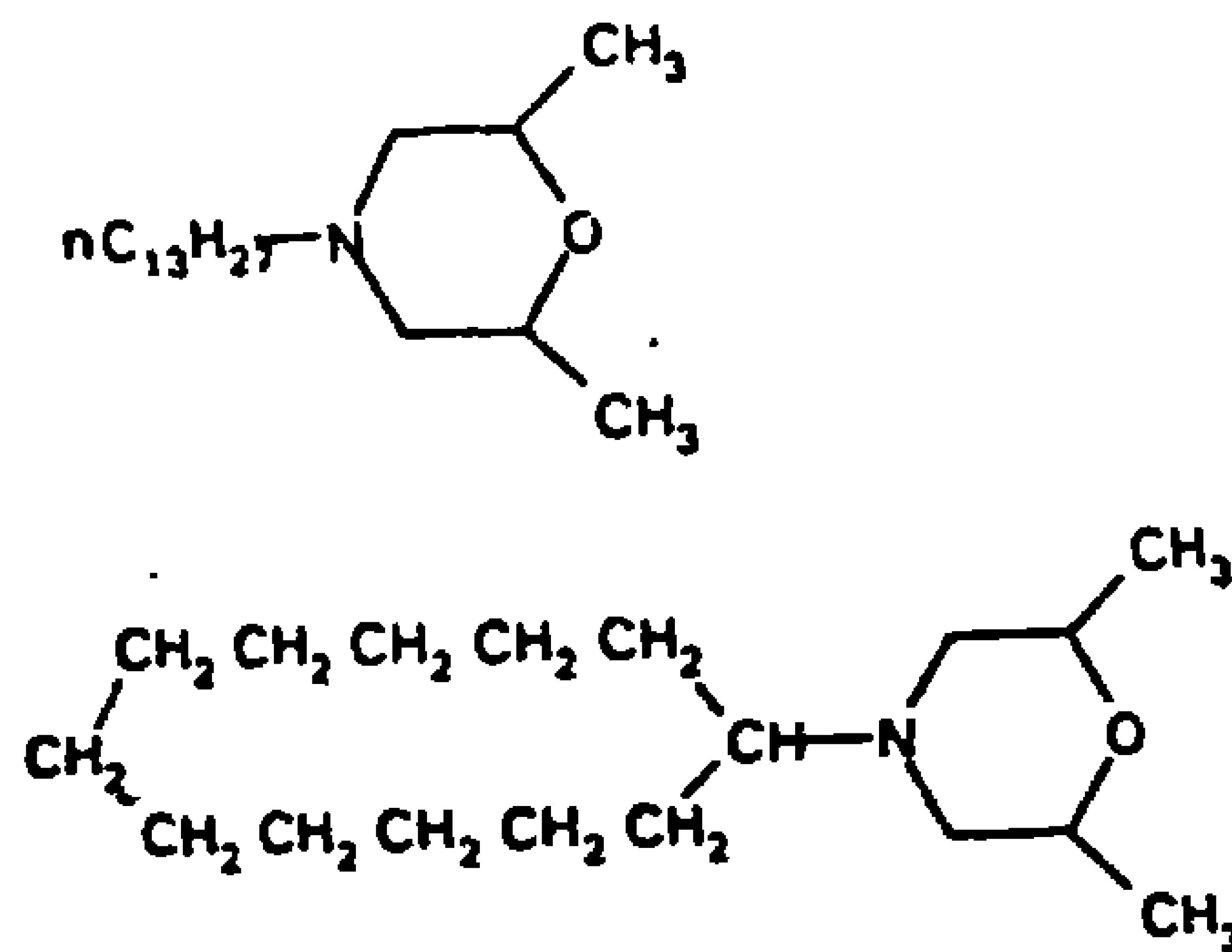
☒ المبيدات الفطرية من نوع مورفولين **Morpholine type fungicides**

مورفولين Morpholine

يتم الحصول علي المورفولين بمحصولية كبيرة بواسطة تكوين حلقات بيس (٢-هيدروكسي ايثيل) امين مع ازالة الماء



مبيدين فطريين من المورفين هما ترايمورف (٢و٦-دايميثيل-٤-تراي ديسيل مورفولين) وسيكلودوديسيل المشتق وهي تعرف بالدوديمورف (٤-سيكلو دو ديسيل ٢و٦-دايميثيل مورفولين) وهي فعالة ضد البياض الدقيقي. هذه المبيدات لها فعل استئصالي.



☒ المضادات الحيوية Antibiotics

المضادات الحيوية عبارة عن كيميائيات تنتجها الكائنات الحية وهي سامة لغيرها من الكائنات الحية. فيما يلي قائمة المضادات الحيوية من حيث التركيب والمصدر واستخداماتها كمبيدات فطرية.

Name	Source	Structure and Uses
Gliotoxin	Trichoderma viride	
تثبيط نمو فطريات بوترايتس وجراثيم الفيوزاريوم		Use:Inhibited growth of botrytis and fusar-ium spores
Streptomyces	Streptomycin griseus	Use:Effective against bacterial pathogens of plants bacterial disease of stone fruits
فعال ضد الممرضات البكتيرية علي النباتات والامراض البكتيرية علي اشجار الفاكهة الحجرية		

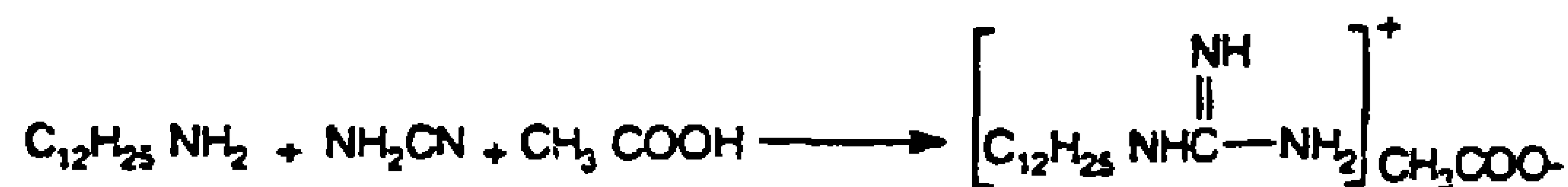
Name	Source	Structure and Uses
Blasticidin	Streptomyces griseochromo genes	
		Use: Rice blast and inhibits certain bacteria
يستخدم ضد لفحة الارز ويثبط بعض الممرضات البكتيرية		

☒ مبيدات فطرية متنوعة Miscellaneous fungicides

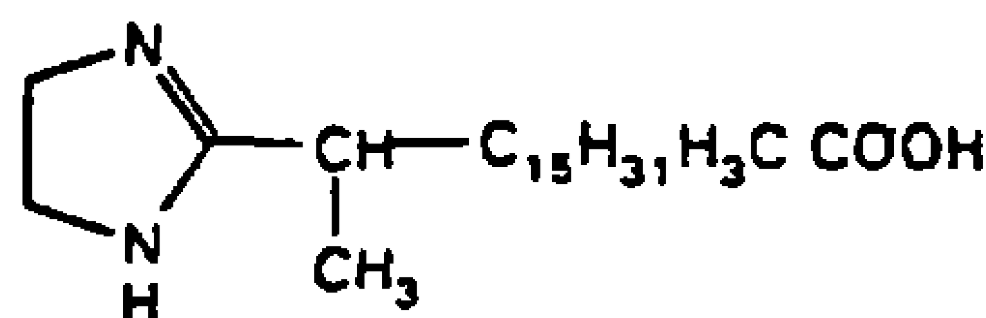
Dodine

(N-dodecylguanidine acetate)

يخلق دودين بمعاملة دودسيل امين والسيانامين وحامض الخليك.



Glyodin جلايودين



REFERENCES

1. Thomson W.T,- Agricltural Chsmicals, IV, Fungicides Indinpolis, idiana,1973
2. Horsfall J.C, Principles of Fungicidal Action, Chronica Botanica Company. Waltham, Mass, 1956.
3. Martin H./ Tlic Scientific rrinciples of Crop Protection Arnold, London, 1964.
4. Buchel K.H. ed Chemistry of Pesticides, Wiley, 1983.
5. Gruzdyer C.S Mir Publishers, Moscow, 1983.
6. Moluksy Gy, Nadasy M., Andnsha V,, Pesticide Chemistry, Elseric, New York. 1988.

ثالثا : تخليق المبيدات النيماتودية Synthesis of Nematicides

المبيدات النيماتودية عبارة عن كيميائيات تمنع او تطرد او تثبط او تتلف النيماتودا. النيماتودا حيوانات توجد في كل وسط حيوي يعضد الحياة. النيماتودا صغيرة الحجم جدا حيث لا يمكن ان تري بدون الميكروسكوب. يطلق علي النيماتودا اسماء عديدة مثل Seelworms, worms, todes, threadworms, roundworms, nemas النيماتودا لا تقتل النباتات ولكنها تحدث نقص في النمو والحيوية مما يؤدي الي فقد اقتصادي في الانتاجية المحصولية. بالاضافة الي ذلك تعمل النيماتودا كناقلات للبكتريا والفيروسات والفطريات. تنتشر النيماتودا بداية بفعل الانسان. من اكثر الطرق شيوعا نقل النباتات المعدية او اجزاء النباتات المصابة او التربة المعدية. تصيب النيماتودا العديد من النباتات الحقلية والبستانية من اكثر النيماتودا المتطفلة علي النباتات انتشارا وشيوعا الانواع Heterodera sp, rotylenchus sp., radopholus sp, Helicotylenchus sp , , pratylenchus sp meloidgyne sp . هناك نوعين من تطفل النيماتودا علي النباتات. الاول هو التطفل الخارجي Ectoparasitism والتطفل الداخلي Endoparasitism. من اكثر الطرق شيوعا في مكافحة النيماتودا التسخين بالحرارة، المعاملة بالماء الساخن، النظافة واستخدام اصول نباتية خالية من النيماتودا، الاستفادة من ضبط ميعاد الزراعة والحصاد بما يمكن من تفادي الاصابة، التخليص واتلاف وتحطيم العوائل النباتية المصابة، التبوير، ضبط تغذية العائل والعناية به بما يجعلة قادرا علي تحمل الاصابة، المكافحة الحيوية باستخدام بعض انواع الفطريات علي سبيل المثال، المحاصيل المضادة Antagonistic crops التي تحتوي جذورها علي مبيدات نيما تودية طبيعة مثل .Tagets sp والاسبرجلليس اوفيسينالس، واخيرا استخدام الكيميائيات النيماتودية وبطرق مناسبة وفي توقيتات مناسبة.

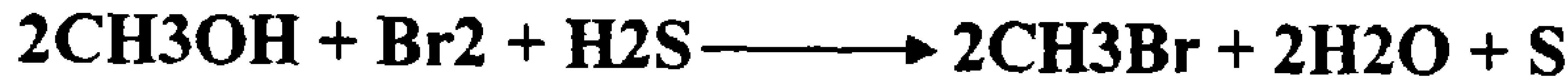
من مميزات المكافحة الكيميائية انها تقلل من مجموع النيماتودا لكثافة قليلة للغاية خلال ايام قليلة بعد التطبيق، العديد من المبيدات النيماتودية التي تستخدم الان ذات اغراض متعددة حيث تكافح علاوة علي النيماتودا الافات الفطرية والبكتريا والحشائش.

لكن تحقق المبيدات النيماتودية الاهداف المطلوبة منها يجب ان يتوفر فيها بعض المتطلبات الضرورية كان تكون ذات ضغط بخاري عالي كي تنتشر في التربة وتلامس النيماتودا في افلام الماء حول جسيمات التربة المحيطة ، يجب ان تكون عندها مقدرة علي النفاذ من خلال الكيوتيكل المحب للماء الذي يغطي النيماتودا ، لذلك يجب ان تتميز هذه المبيدات النيماتودية بالذوبانية العالية في الماء. تقسم المبيدات النيماتودية الي خمسة اقسام هي الايدروكربونات الهالوجينية ، الفوسفورية العضوية ، الايزوسيانات ، الكاربامات او الاوكسيم كاربامات ، المبيدات النيماتودية من اصل نباتي.

HALOGENATED HYDROCARBONS *الايدروجينات الهالوجينية*

ميثيل بروميد **Methyl bromide**: يجهز بالطرق التالية:

١- تفاعل الميثانول مع البرومين وكبريتيد الايدروجين



$$2CH_3OH + Br_2 + H_2S \longrightarrow 2CH_3Br + 2H_2O + S$$

٢- تفاعل الميثانول واملاح بروميد الايدروجين في وجود حامض الكبريتيك



$$CH_3OH + NaBr + H_2SO_4 \longrightarrow CH_3Br + H_2O + NaHSO_4$$

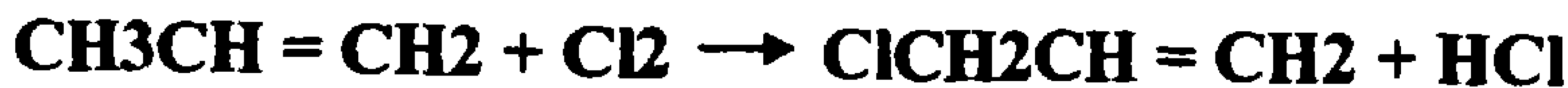
ثاني بروميد الاثيلين **Ethylene dibromide** يحضر بامرار مباشر للبروم مع الاثيلين



$$CH_2 = CH_2 + Br_2 \longrightarrow Br\,CH_2\,CH_2\,Br$$

١و٣- دايكلوروبروبين **1,3-Dichloropropene**:

يحضر كناتج ثانوي من كلورة الليل كلوريد والذي يتحصل عليه من كلورة البروبين



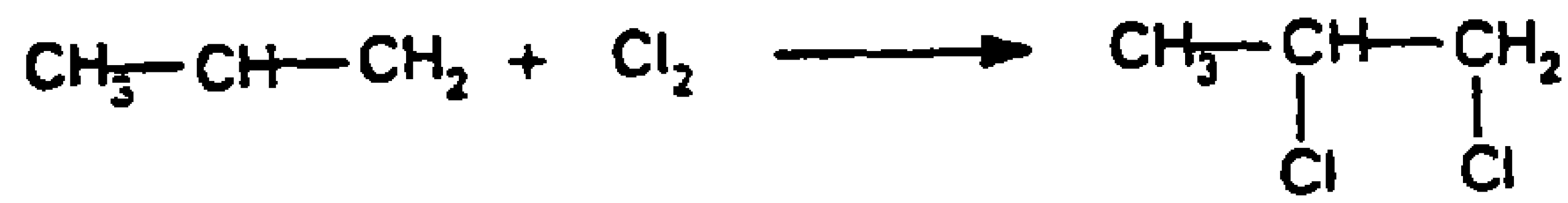
$$CH_3CH = CH_2 + Cl_2 \rightarrow ClCH_2CH = CH_2 + HCl$$



$$Cl\,CH_2\,CH = CH_2 + Cl_2 \longrightarrow ClCH_2CH = CHCl + HCl$$

١و٢-دايكلوروبروبان 1,2-dichloropropane

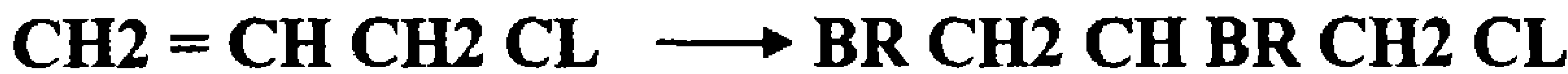
يحضر من كلورة البروبيلين علي درجة حرارة منخفضة.



DD او نيمافين Nemafene: المركب الخام سائل يحتوي علي ٥٠% من مشابة سيس وترانس للمركب ١و٣-دايكلوروبروبين (CHCl = CH – CH2Cl) وهو المادة الفعالة و٥٠% من ١و٢-دايكلوروبروبان (CH3 – CHCL – CH2CL) وغيرها من الكلوريدات الثلاثية وهو غاية في السمية.

نيماجون Nemagon:

١و٢-دايبرومو-٣-كلوروبروبان) ويجهز باضافة البرومين الي كلوريد الالكيل.

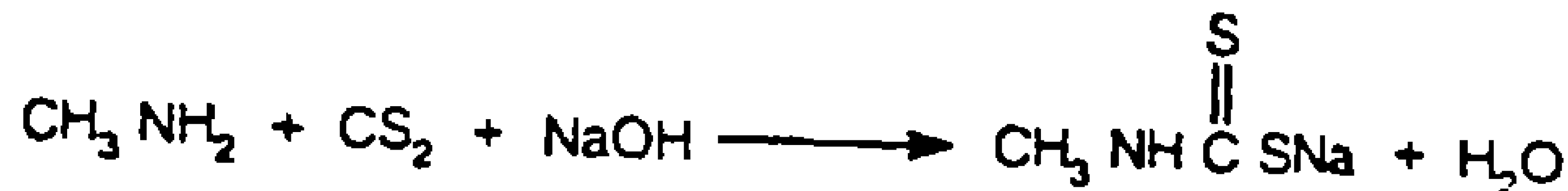


BR2

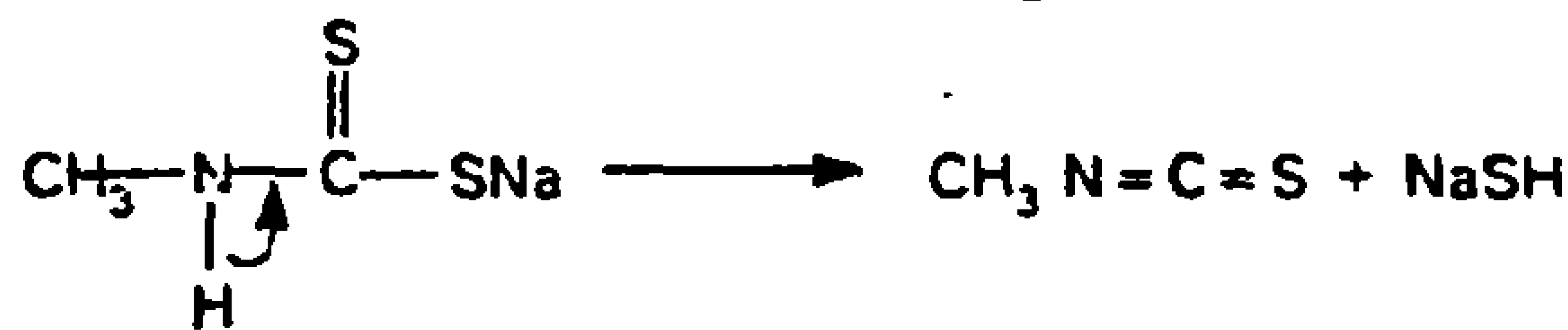
CH2 = CH CH2 CL ⟶ BR CH2 CH BR CH2 CL

الايزوثيوسيانات ISOTHIOCYANTES

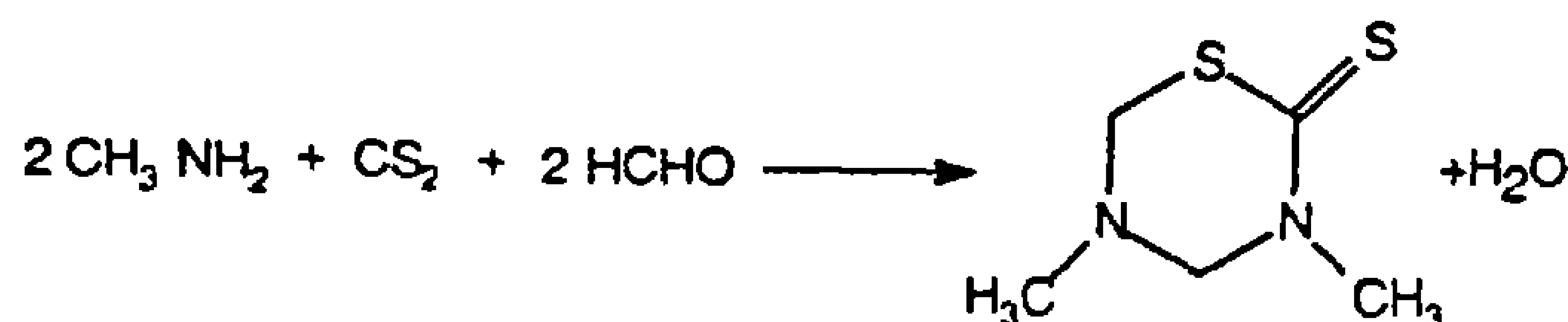
✎ ميثام صوديوم Metham sodium (فابام) صوديوم -ن-ميثيل دايثيوكربامات يحضر بتفاعل الميثيل امين مع ثاني كبريتيد الكربون في وجود ايدروكسيد الصوديوم.



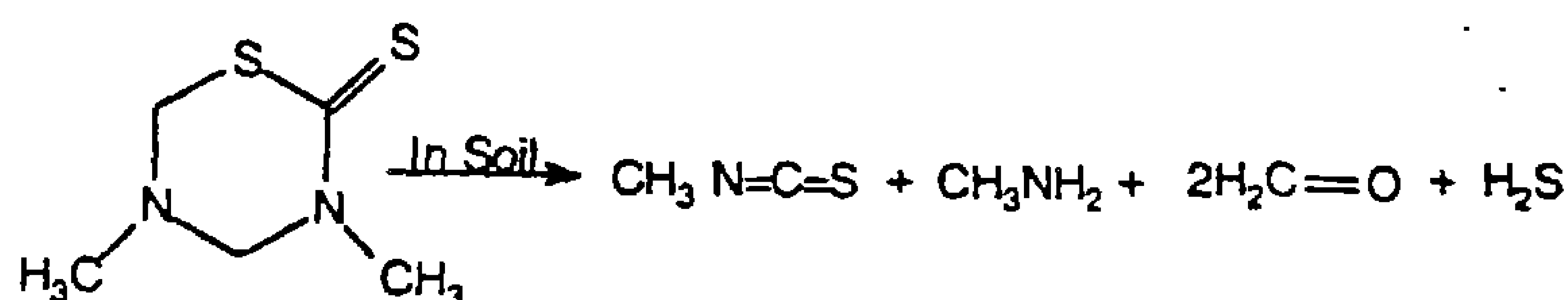
الفعل السام للميثام – صوديوم يفسر بانفراد الميثيل ايزوثيوسيانات التي تحدث خلل من عمليات الاختزال التاكسدية في خلايا الكائنات الحية.



✎ دازوميت **Dazomet**: تتراهيدرو-٣و٥-دايميثيل -٢ H-١و٣و٥-ثيادايازين ٢-ثيون. يحضر الدازوميت بتفاعل ثاني كبريتيد الكربون والميثيل امين والنورمالدهيد.

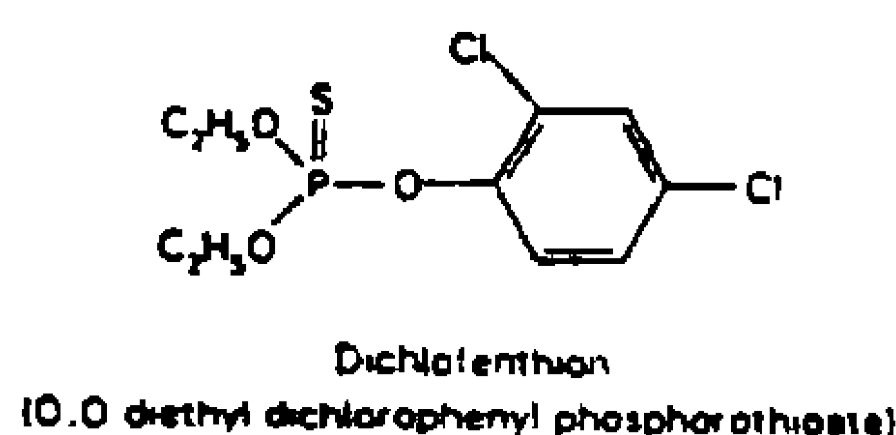


الدازوميت علي نسق ميثام-صوديوم يحدث فاعلية ونشاط عن طريق الانهيار في التربة لاعطاء الميثيل ايزوسيانات.

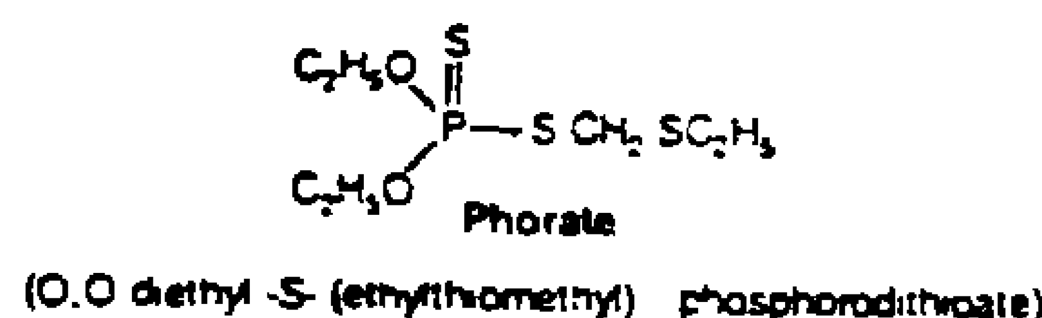


المبيدات العضوية الفوسفاتية ORGANOPHOSPHATES:

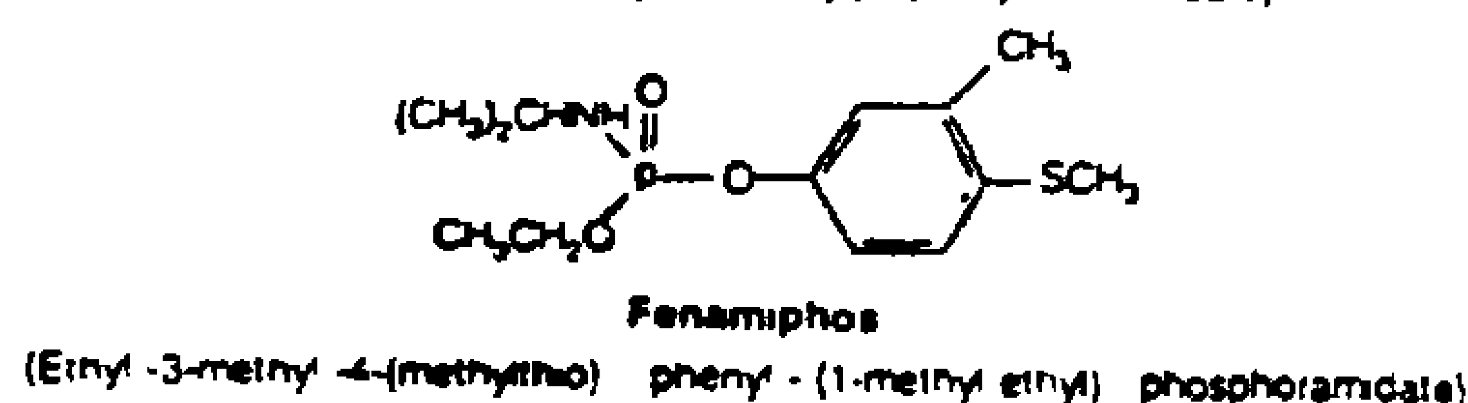
النيماتودا لها جهاز عصبي مشابة للموجود في الحشرات. كل هذه المبيدات العضوية الفوسفاتية تثبط الانزيم الناقل العصبي الكولين استريز مما يؤدي الي حدوث شلل والموت للنيماتودا. فيما يلي اهم المبيدات النيماتودية العضوية الفوسفاتية التي تستخدم في قتل النيماتودا.



Dichlofenthion
(O.O diethyl dichlorophenyl phosphorothioate)

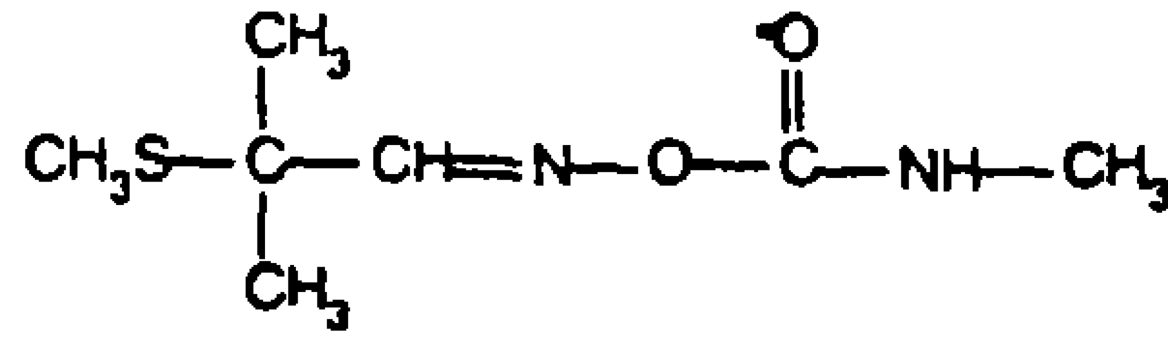


Phorate
(O.O diethyl -S- (ethylthiomethyl) phosphorodithioate)

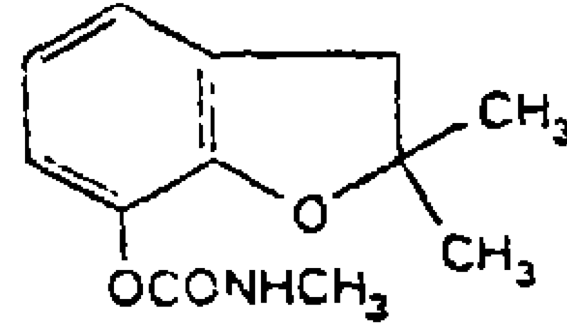


Fenamiphos
(Ethyl -3-methyl -4-(methylthio) phenyl - (1-methyl ethyl) phosphoramidate)

الكاربامات Carbamates: العديد من الكاربامات ذات فعل ابادي علي النيماتودا مثل الكاربوفيوران والالديكارب. هذه المركبات ذات سمية عالية علي الثدييات.



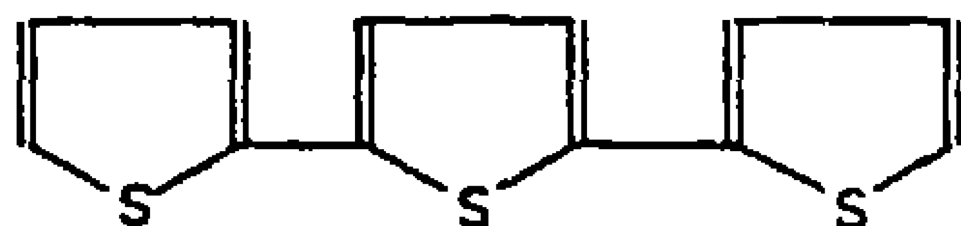
Adicarb (Temik)
(2 - methyl - 2 - (methylthio) propionaldehyde O- (methylcarbamoyl) oxime)

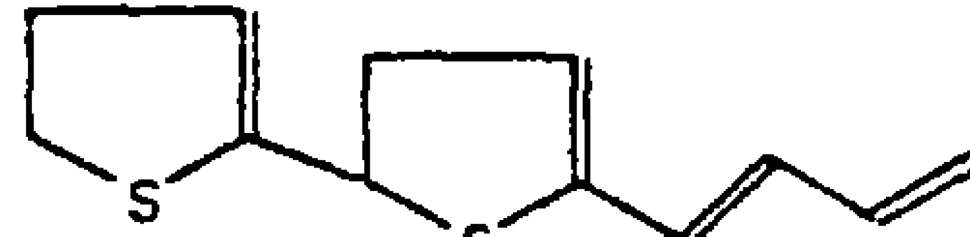


Carbofuran (Furadan)
(2,3 - dihydro - 2,2 dimethyl - 7 - benzofuranyl methylcarbamate)

المبيدات النيماتودية من اصل نباتي Botanical Nematicides

الكعكة الزيتية غير القابلة للاكل مثل النيم والماهوا والكارايج تكافح النيماتودا. لقد وجد ان الماريجولد Marigold (Tagetis erectal) فعالة في مكافحة النيماتودا. لقد تم تعريف اخراجات جذور النبات الماريجولد ووجد تيرثينين (I) ومركب بيس ثينيل الاحلالي (II).


(I)


(II)

BIBLIOGRAPHY

1. Metcalf R.L. Advances in Pest Control Research. Interscience New York 1960.
2. Gruzdyer G.S., The chemical Protection of Plants, Mir Publishers, Moscow 1983.
3. Matolesy Gy., Nadasy, and Andriska K pesticide chemistry, elsever, 1988.

رابعا : تخليق مبيدات القوارض Synthesis of Rodenticides:

المبيدات القوارض عبارة عن كيميائيات تمنع او تثبط او تحطم او تقتل او تطرد القوارض (قسم الثدييات ، رتبة رودنتيا). يوجد ما يزيد عن ٧٥٠ نوع من القوارض تعيش حول العالم في تعداد يزيد عن ٣ بليون تكون مشكلة دائمة من حيث نقل الامراض والضرر الذي تحدثة. توجد اربعة انواع رئيسية من الجرذان علي مستوي العالم وهي الفأر-النرويجي ويمثل ٩٥% من الجرذان الموجودة حيث يعيش بالقرب من الانسان ويطرد الانواع الاخري. النوع الثاني Rattus rattus والذي يوجد اساسا في المناطق الدافئة والمباني الصناعية والمخازن والطواحين. النوع الثالث هو الفأر المنزلي Mus musculus وهو اقل اهمية من الناحية الاقتصادية ولكنة يعيش بالقرب من اماكن معيشة الانسان وداخلها. النوع الرابع الفأر السكندري Rattus alexandrinus وهو يوجد في المستنقعات وبالقرب من مداخل المياه. في العادة تستخدم مبيدات القوارض كطعوم لمكافحة القوارض ويجب ان يحقق الطعم الشروط التالية:

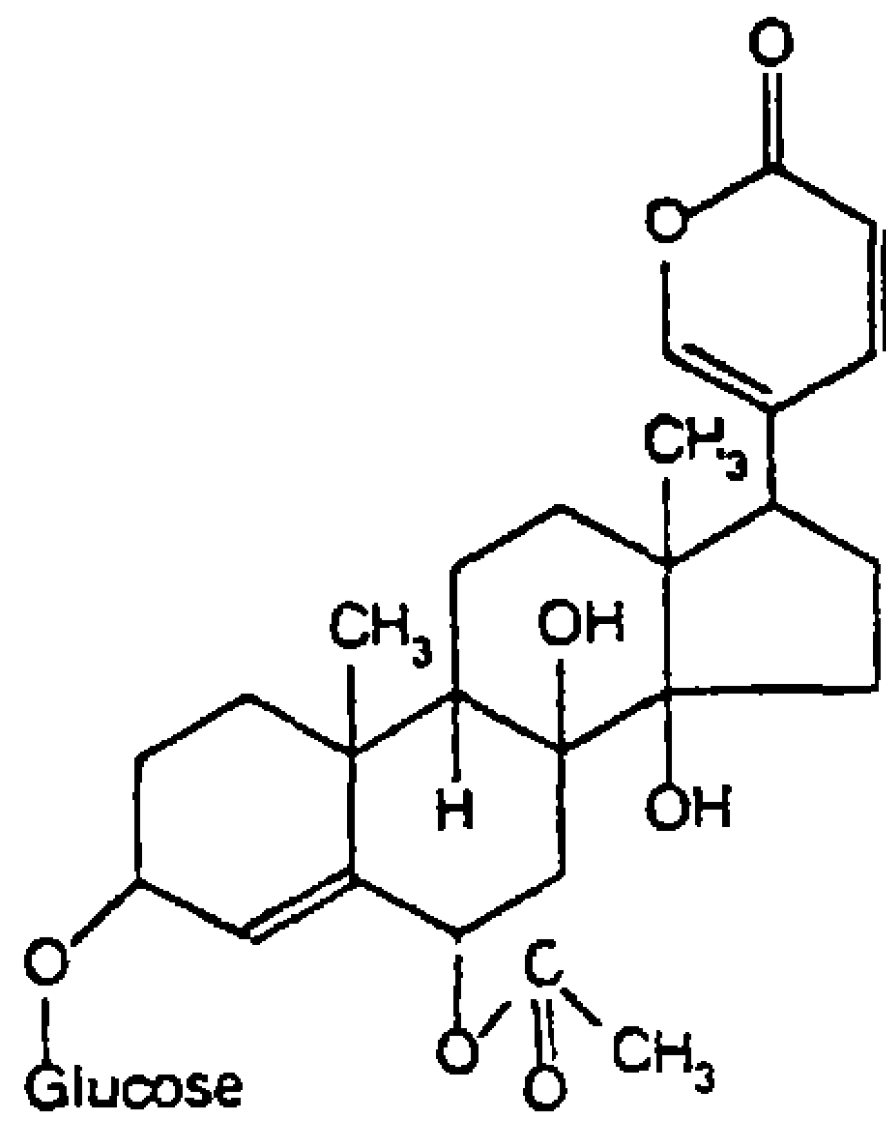
لا يكون للطعم فعل طارد او يكون له رائحة ولكنة يجب ان يجذب القوارض ويكون تطيفا وطازج وصلب، يجب الا يحدث الطعم نوع من الخجل bait shyness، يجب ان يحقق الطعم ابتعاد الفئران الي الخلاء حتي تموت هناك تجنبا لحدوث اضرار من الفئران المتعفنة الميتة، يجب ان يكون الطعم ذات سمية منخفضة علي الحيوانات الاليفة خاصة القطط والكلاب التي تاكل الفئران المسممة.

المركبات غير العضوية:

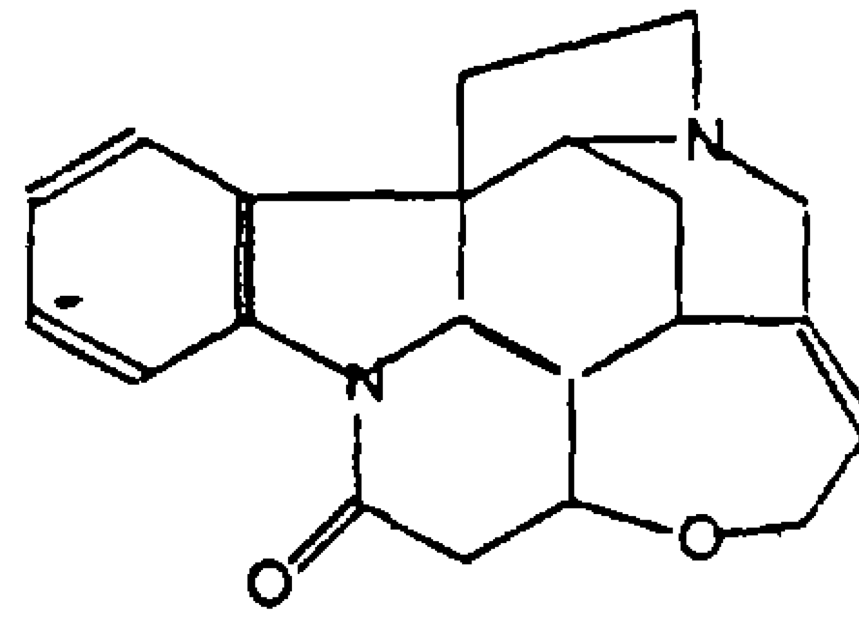
الزرنيخ الابيض، الفوسفور الاصفر، فوسفيد الزنك، ثلاثي اكسيد الزرنيخ، وجميعها تستخدم كمبيدات قوارض.

المبيدات النباتية Botanicals:

بصل العنصل من ابصال نبات Urginea maritime يستخدم كمبيد قوارض. المادة الفعالة الكالويد Scilliroside (I). وهناك الكالويد اخر يسمي Strychnos mukuomic strychnine (2) وهي تتحول الي كبريتات ستركنين وتستخدم كمبيد قوارض



(i)
Scilliroside



(ii)
Strychnine

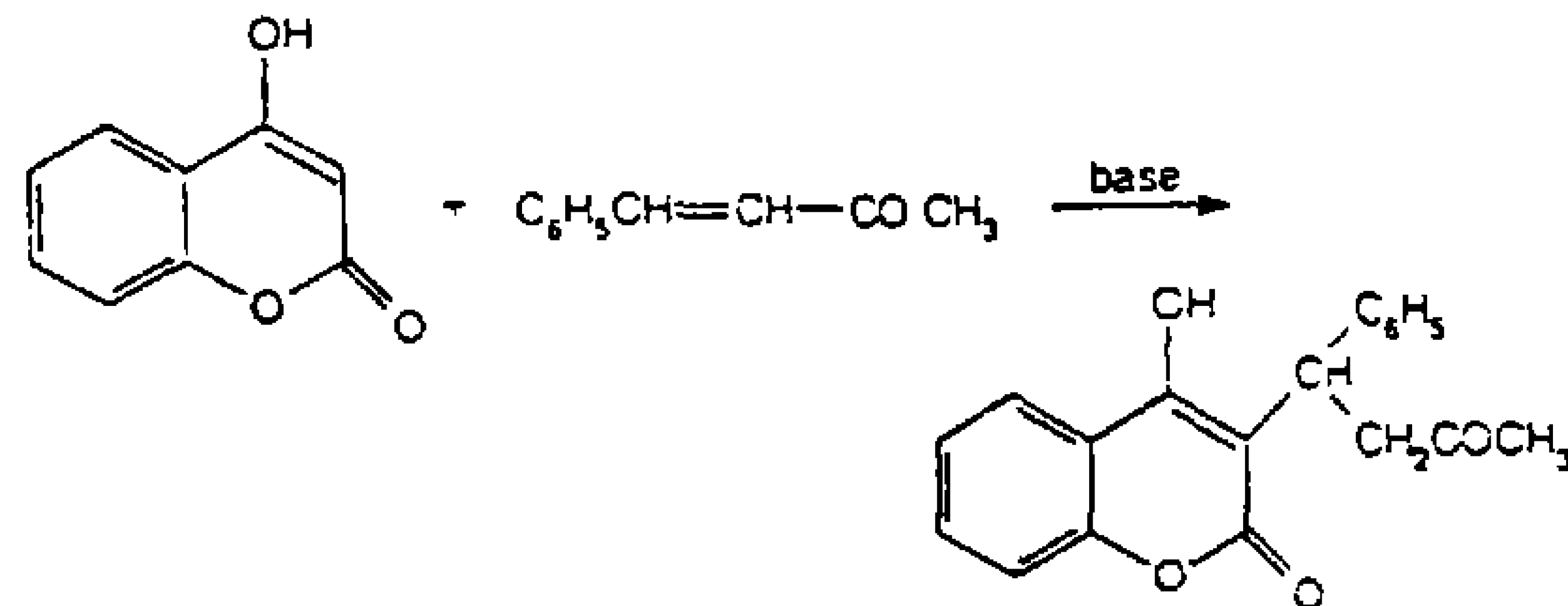
الكومارينات :Coumarins

الكومارينات من اهم مجموعة مبيدات قوارض ومعظمها يعمل كمانعات للتجلط anticoagulants

- **Warfarin**

(3-(1-phenyl-2-acetylethyl)-4-hydroxy coumarin).

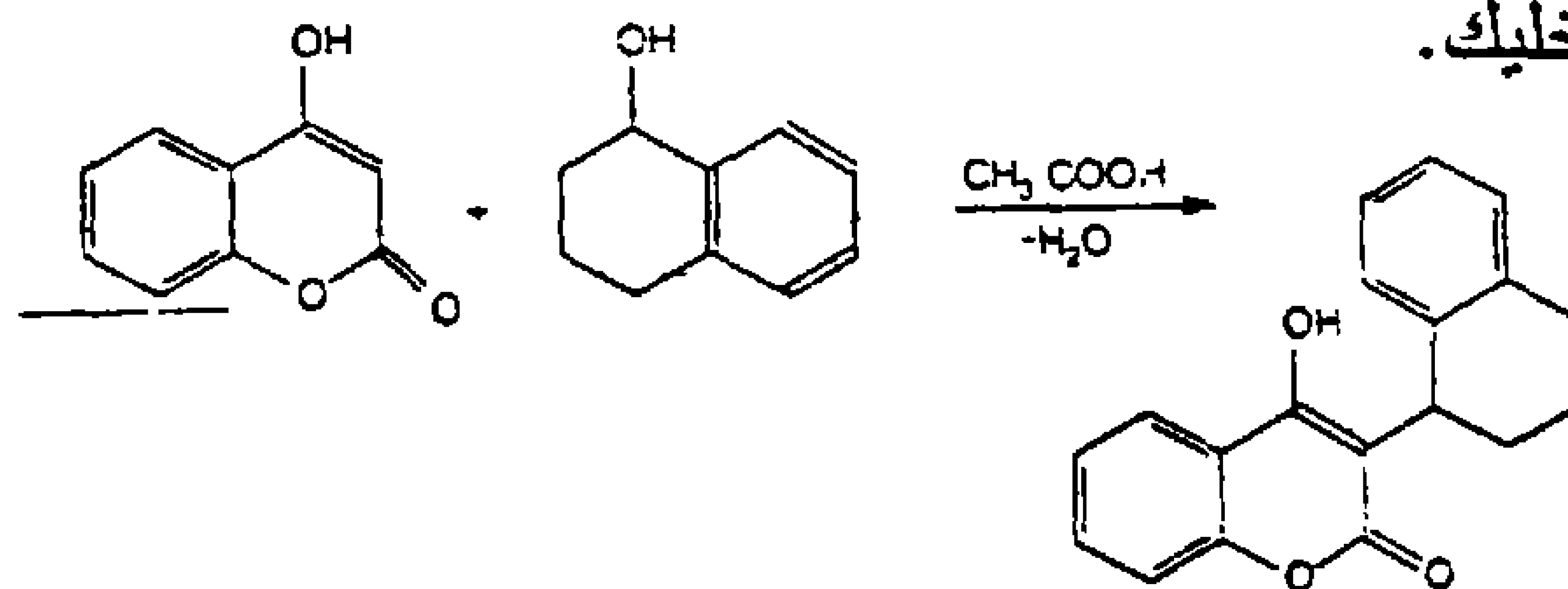
يجهز الوارفارين بتكثيف ٤-هيدروكسي تومارين و البنزالاكتون



- **Coumatetralyl**

(3-(1,2,3,4-tetrahydro napthyl) 4-hydroxy coumarin)

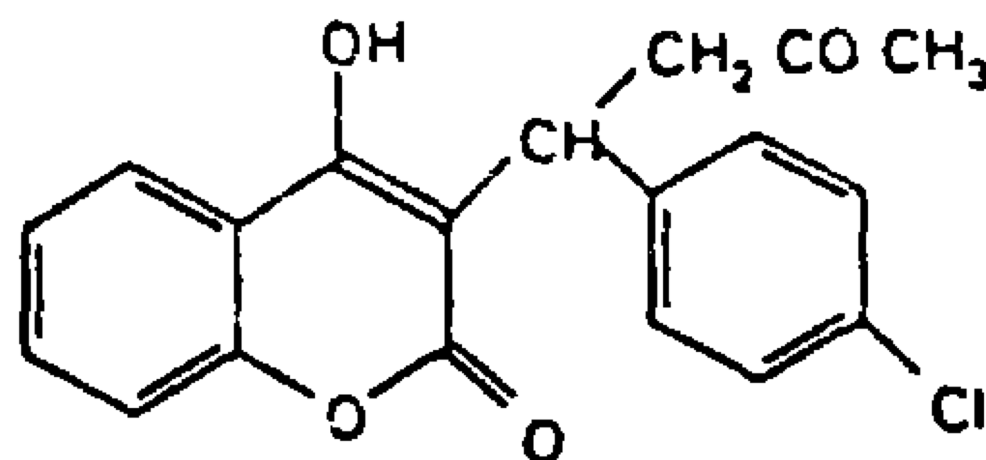
يجهز الكوماتيترالبل بتكثيف ٤- هيدروكسي كومارين مع هيدروكسي تترالين في محلول حامض الخليك.



هناك مبيدات قوارض اخري تحتوي علي مجموعة الكومارين وتعمل كمبيدات قوارض هي:

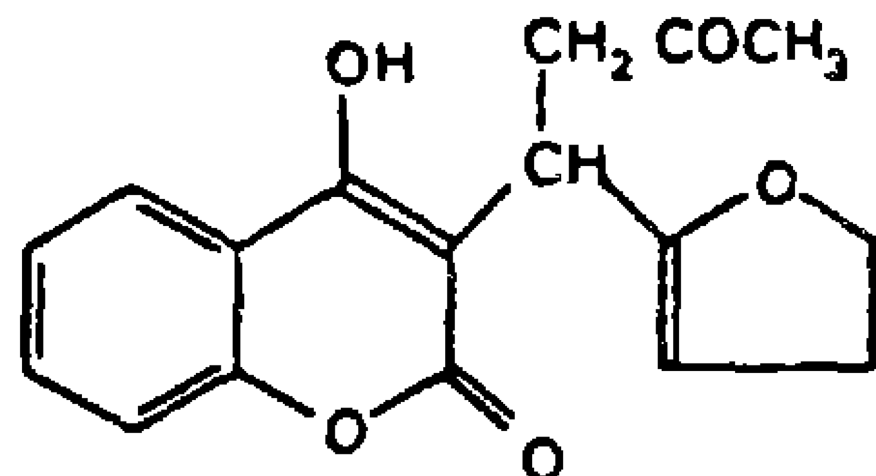
- **Coumachlor**

3-(2-acetyl-1-p-chlorophenylethyl)-4-hydroxy coumarin



- **Coumafuryl**

(3-(2-acety 1-furylethyl-4-hydroxy coumarin)

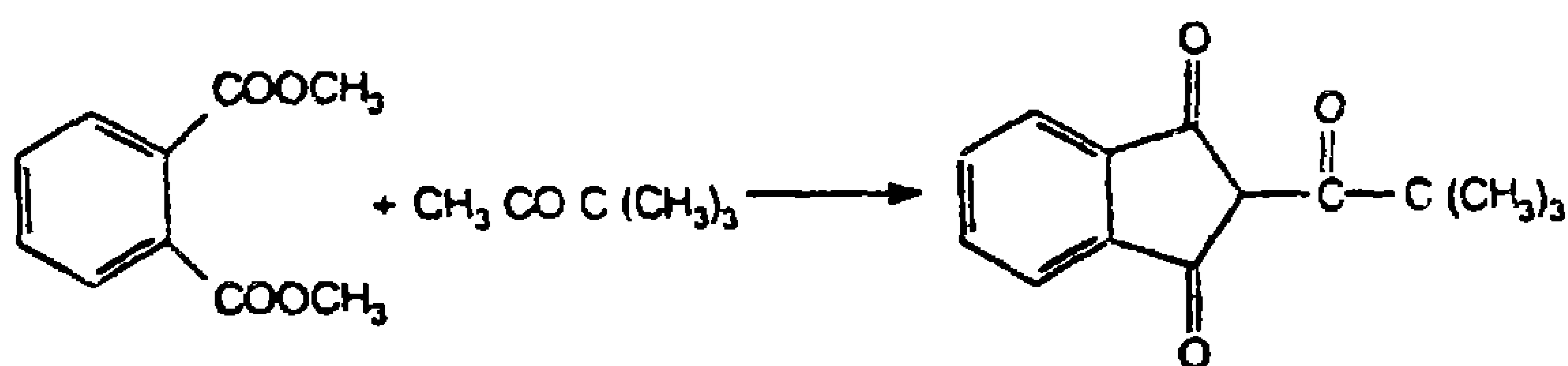


Indanediones **

الاندانيديونات لها فعل مضاد للتجلط ومن امثلتها:

- **Pirdone**

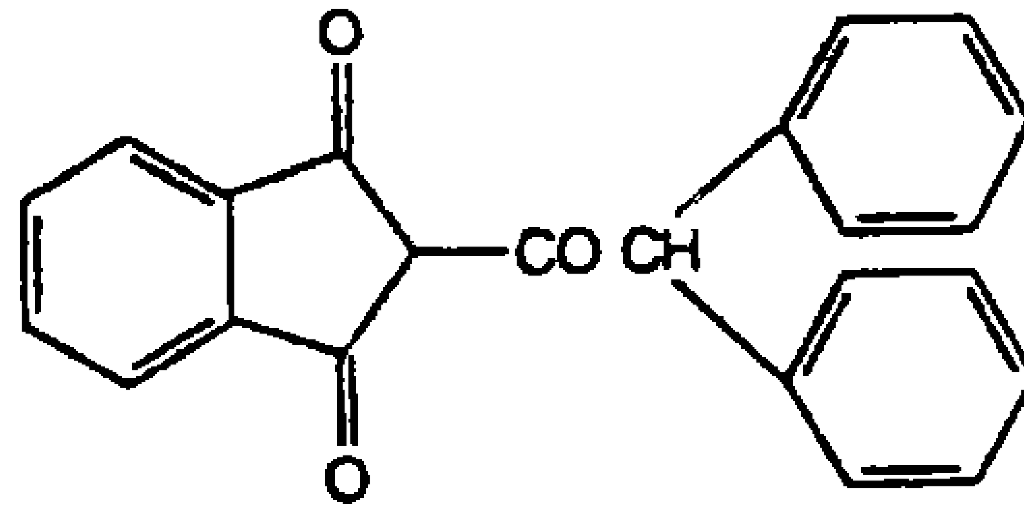
(2-pivaloylindane-1,3-dione)



هناك مركبات اخري تحتوي علي اندانيديون وتعمل كمبيدات قوارض ومنها:

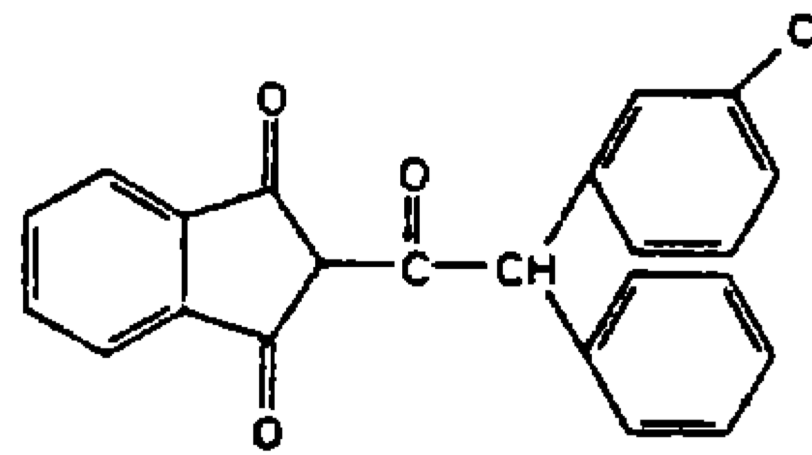
- **Diphacinone**

((2-diphenyl acetyl indane- 1,3-dione)



- **Chlorophacinone**

((2-p- chlorophenyl-2-phenylacetyl) indane-1,3-dione)

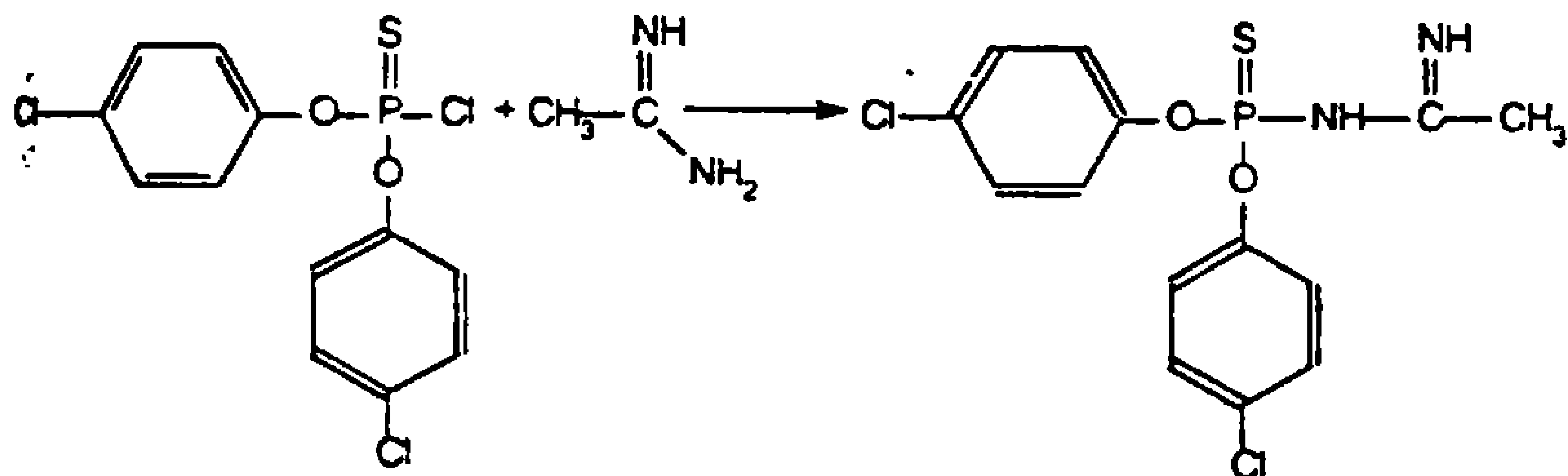


** المبيدات الفوسفورية العضوية:

- **Gophacide**

(O,O-bis(p-chlorophenyl)acetimidoylphosphoramidothioate

يجهز الجوفاسيد بتكثيف اوكسي-اوكسي-داي-بارا-كلوروفينيل فوسفورو كلوريدوثيوات مع الاسيتاميدين

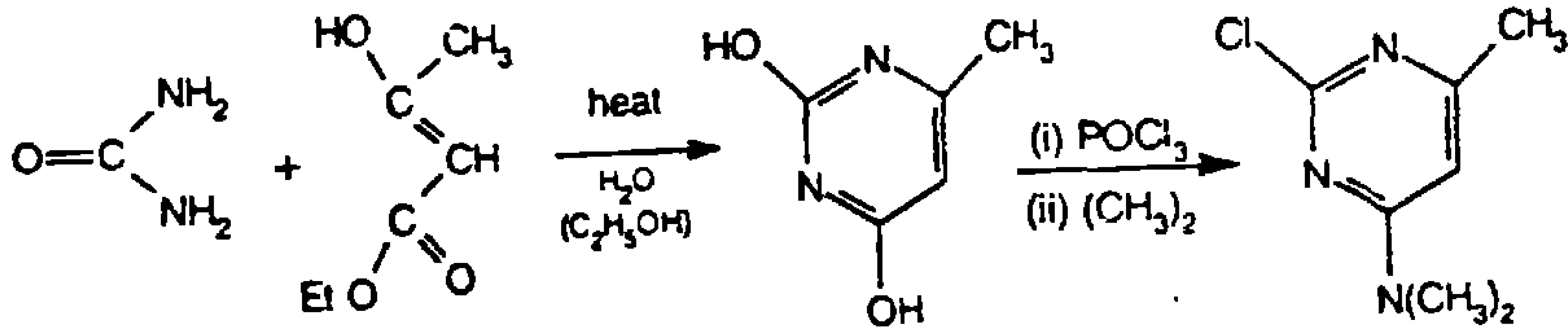


** مبيدات القوارض الكلورينية : **chlorinated rodenticides**

• Crimidine

(2-chloro-N,N,6-trimethyl-4-pyrimidinamine)

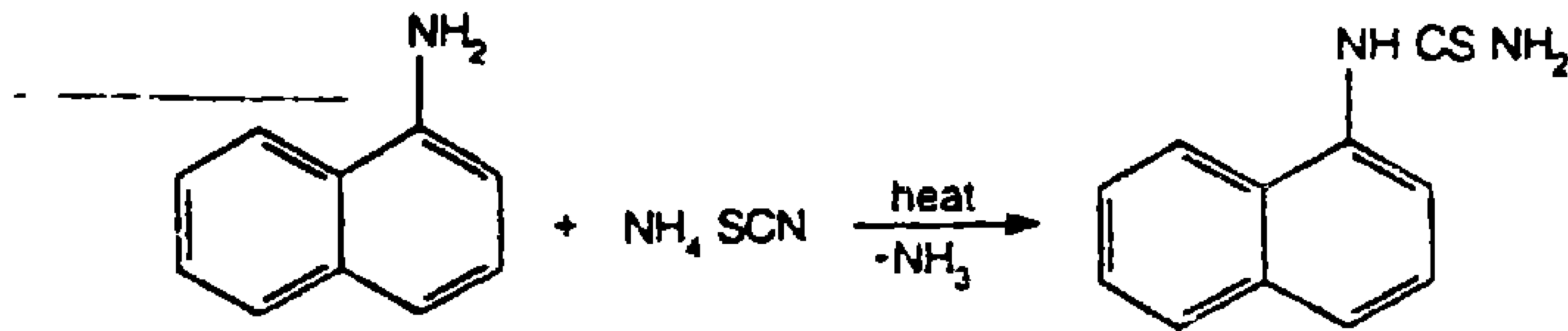
يحضر كريميدين بواسطة تكثيف اليوريا والايثيل اسيتو اسيتات متبوعا بكلورة وفقد الميثيل. المركب عالي السمية علي الجرذان ولكنة سهل التمثيل الي مواد غير سامة داخل الجسم ولذلك فهو غير سام علي المفترسات.



** مبيدات قوارض متنوعة **Miscellaneous Rodenticides**

• α-Napthylthiourea or Antu

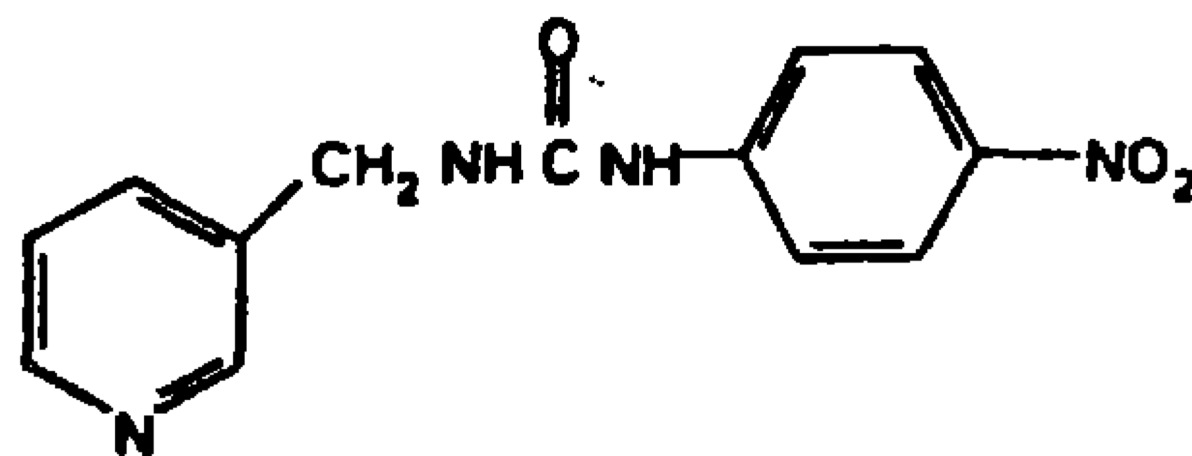
تجهيز الالفا-نافثل ثيوريا بتفاعل الفا-نافثيل امين وثيوسيانات الامونيوم.



لقد اوقف هذا المركب في العديد من الدول بسبب احداثة للسرطان وبسبب الشوائب مثل الالفا نافثيل امين.

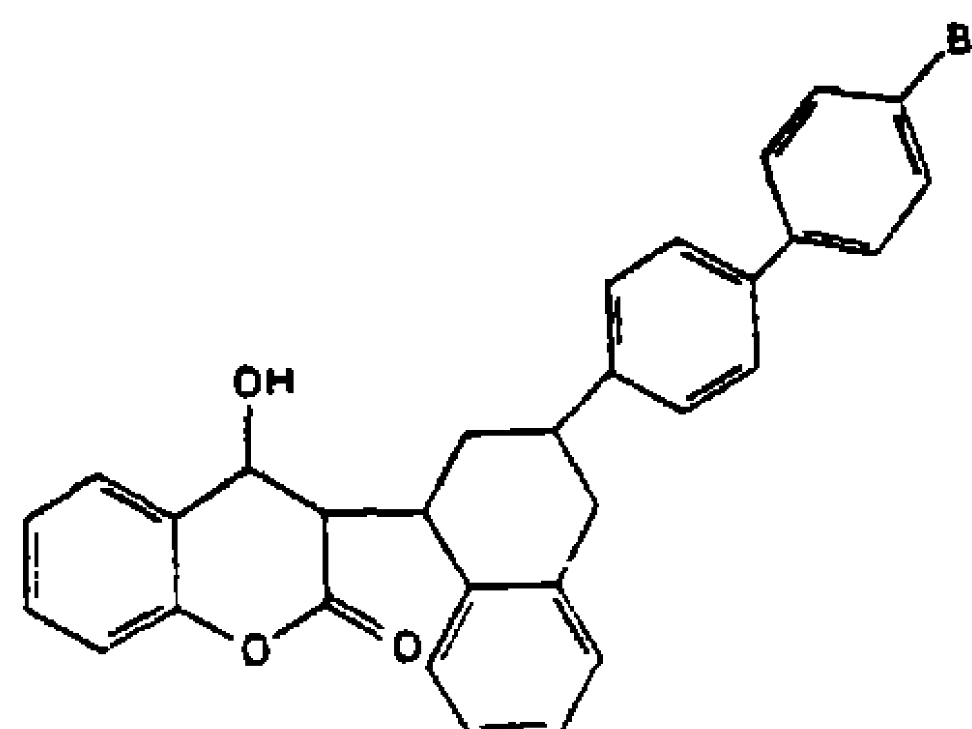
• Vacor

(1-(3-pyridylmethyl)-3-(4-nitrophenyl)urea)



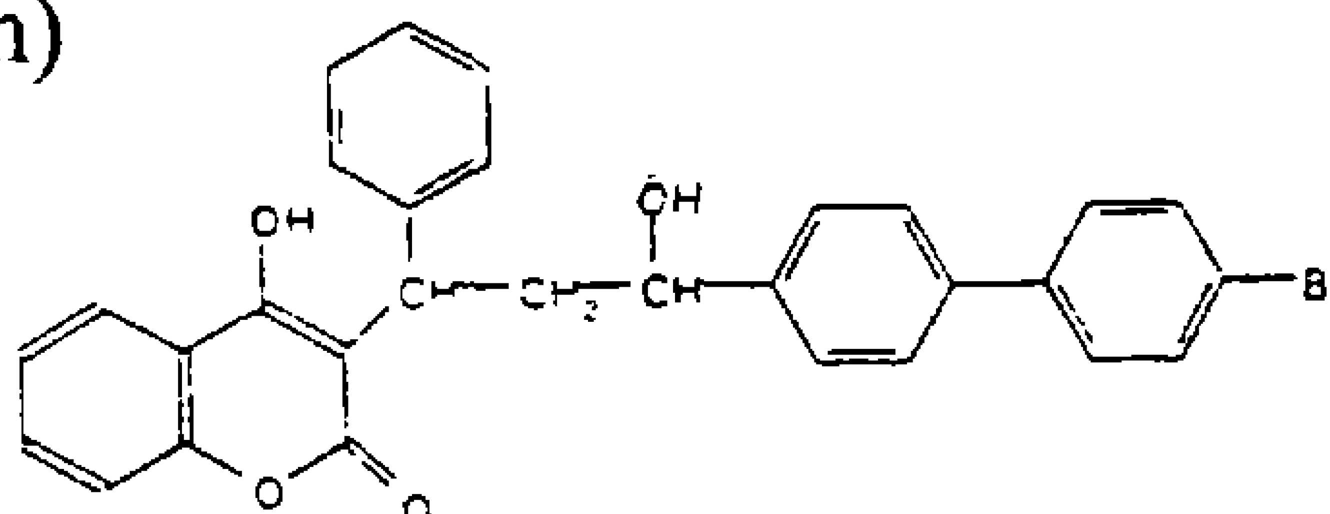
• **Brodifacoum**

(3-(3-(4'-bromobiphenyl-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronapth-1-yl)-4-hydroxy coumarin)



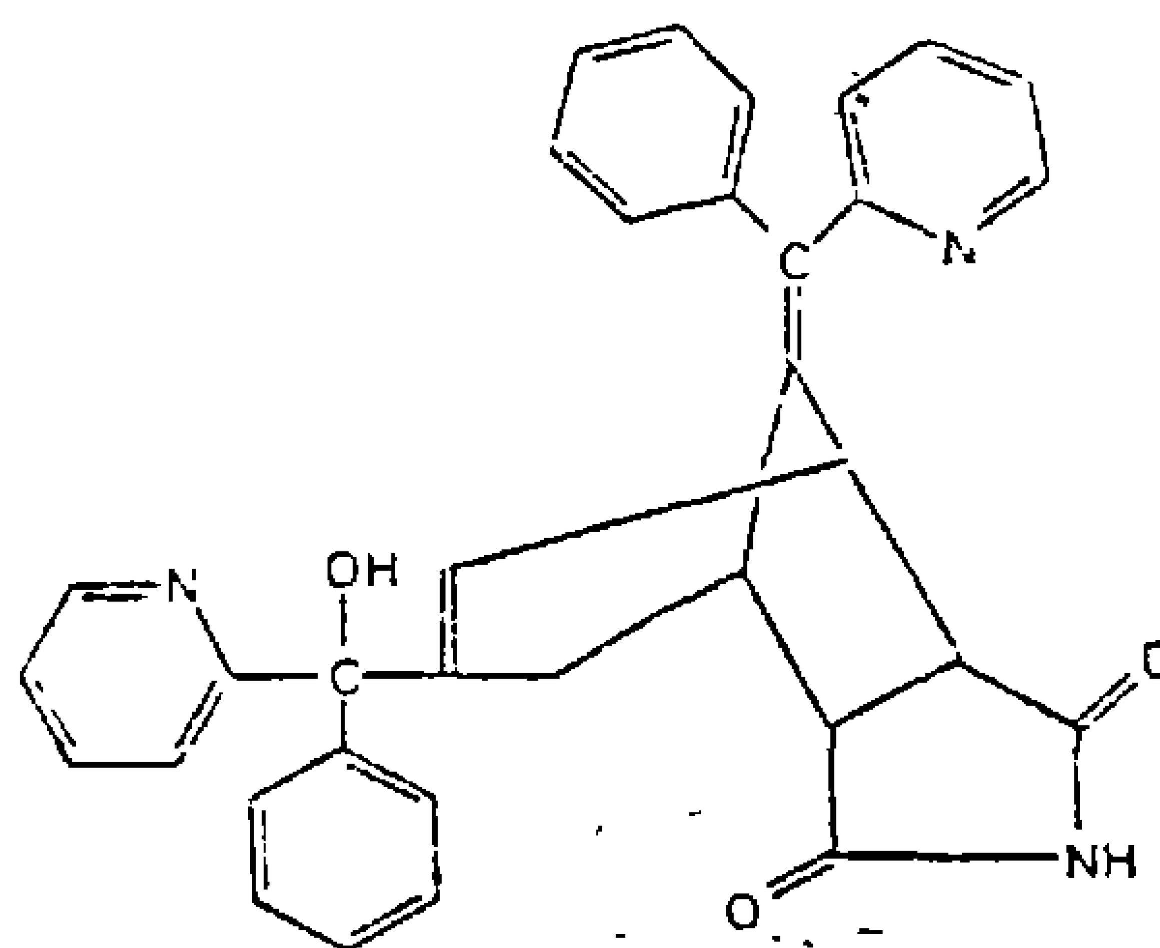
• **Bromadiolone**

(3(3-(4'bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-hydroxy-1-phenyl propyl)-4-hydroxycoumarin)



• **Norbormide**

(Raticate,(5-(α-hydroxy-α-2-pyridylbenzyl)-(7-(α-2-pyridylbenzy-lidene)-5-norbornene-2,3-dicarboximide)



BIBLIOGRAPHY

1. Bucheled K.H. chemistry of pesticides Wiley 1983.
2. Shepard H.H., The chemistry and action of insecticides Mac Graw-Hill, New York, 1951.
3. peardon D.L., Pest control 42, 14, 1974.

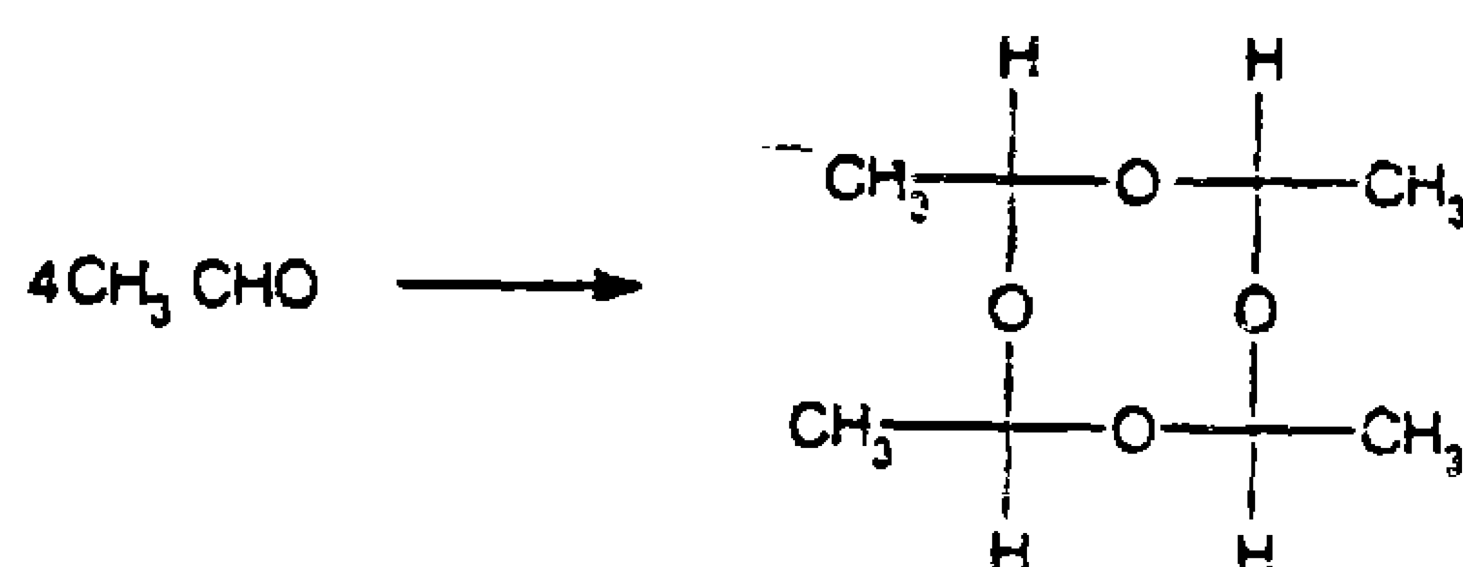
خامسا : مبيدات القواقع Molluscicides:

القواقع تشمل النبراقات والقواقع الارضية والتي تحدث كمية محسوسة من الضرر والتلف من جراء اكل بادرات الخضر. القواقع لا تسبب ضرر مباشر علي الثدييات ولكنها تعتبر عوائل بديلة لبعض انواع الطفيليات. مبيدات القواقع عبارة عن كيميائيات تمنع او تطرد او تثبط او تحطم افراد مفصلية القواقع من اهم مبيدات القواقع مايلي:

- **ميتالدهيد**

- **Metaldehyde**

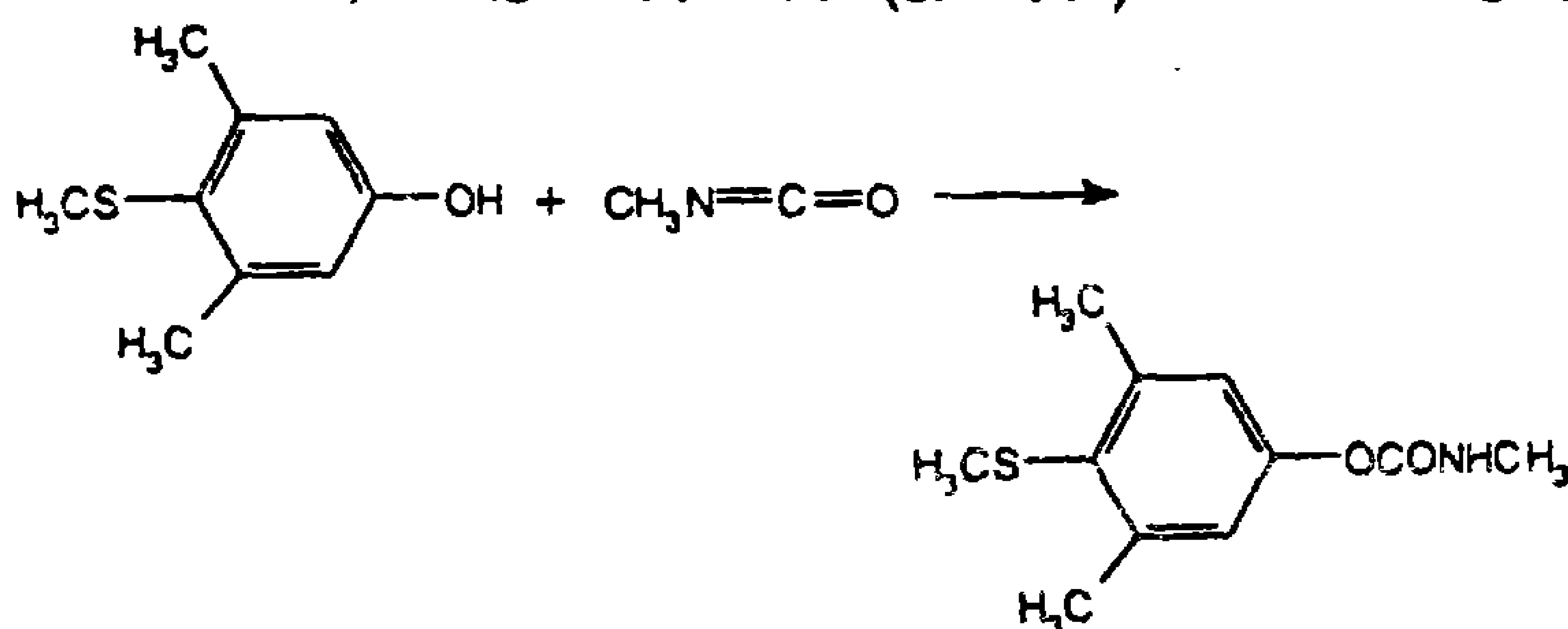
يمكن الحصول عليها من بلمرة محلول الايثانول للاسيتالدهيد في وجود حامض الكبريتيك



- **Methiocarb**

(3,5-dimethyl-4-(,ethylthio) phenyl methyl carbamate)

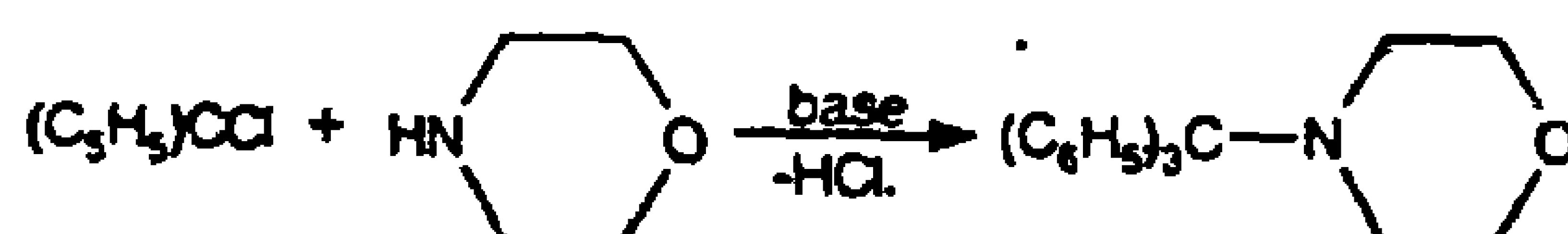
يحضر ميثوكارب بتفاعل ٤- (ميثيل ثيو) فينيل ميثيل كاربامات.



- **Trifenmorph**

4-(triphenyl methyl) morpholine

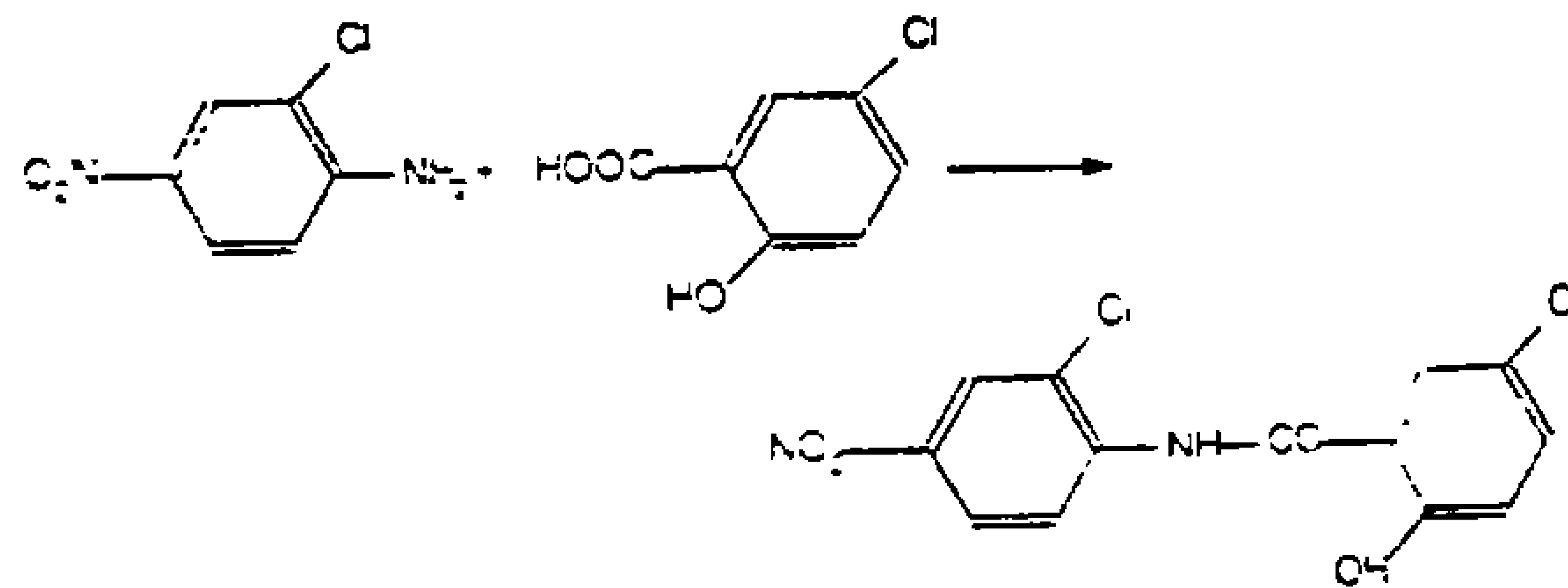
يحضر تراي فينمورف بتكثيف التراي فينيل كلوريد مع مورفولين



- **Bayluscid**

(5-chloro-N-(2-chloro-4-nitrophenyl-2-hydroxybenzamide)

يحضر البيلوسيد بتكثيف حامض ٥-كلوروساليسيليك مع ٢-كلورو-٤-نيترو انيلين



- **Triphenyl Tinacetate**

يحضر بمعاملة تراي فينيل تين ايدروكسيد مع حامض الخليك.



$$(C_6H_5)_3 SnOH + CH_3COOH \rightarrow (C_6H_5)_3 SnOCOCH_3$$

•كبريتات النحاس ($CuSO_4$) تستخدم لقتل القواقع

BIBLIOGRAPHY

1. Buchel H.K. ed. Chemistry of pesticides, Wiely, 1983.
2. gruzdyer G.S., Mir Publishers, Moscow, 1983.
3. Thomson W.T. Agricultural Chemicals; Thomson Publications, India, 1975.

سادسا : المدخنات Fumigants:

المدخن عبارة عن مادة كيميائية والتي توجد في حالة غازية علي درجة الحرارة والضغط العادي بتركيزات كافية تقتل الافة او الكائن الحي المستهدف. المادة المدخنة النموذج تتوفر فيها صفات هامة واساسية نذكرها:

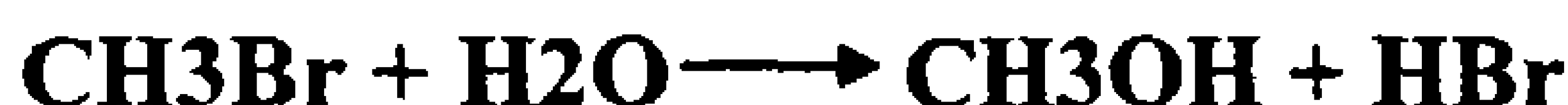
عالية السمية لكل اطوار الحشرات ، ذات ضغط بخاري عالي ، لا تحدث ايه تفاعلات ضارة مع السلع المدخنة ، تتحطم بسهولة ، قادرة علي التوزيع المتجانس بدون ان تستقر لاسفل ، سهلة التداول والنقل ، غير قابلة للاشتعال ، قابلة لمعاملة التقاوي دون ان تؤثر علي الحيوية ، اقتصادية وسهلة التصنيع. عن العوامل التي تؤثر علي عملية التدخين Fumigation نقول انه خلال التنفس فان الحشرات تصبح حساسة للمدخنات حيث ان الجرعة القاتلة تمتص بواسطة انسجتها خلال فترة قصيرة او طويلة. معدل التنفس يزداد مع زيادة درجة الحرارة وزيادة محتوي ثاني اكسيد الكربون في خير التدخين ونقص محتوي الاكسجين في حيز التدخين وكذلك زيادة في الفعل علي الافات. هناك بعض العوامل الاخري مثل الكثافة او مجموع الحشرة والتاثيرات قبل وبعد التدخين وتاثيرات التحوير والرطوبة النسبية وفترة التعريض للتركيز غير القاتل للمدخن والحساسية النسبية للمراحل المباشرة من الحشرات تلعب كذلك دورا هاما في التدخين. من اهم المدخنات:

- **اثيلين دايكلوريد Ethylene dichloride مع كربون تتراكلوريد كمخلوط (٣ : ١ بالحجم) : CL CH2 CH2 CL CCL4**

مخلوط EDCT مدخن شائع بسبب اقل الاضرار التي تنجم من استخدامه بالرغم من العديد من نقاط الضعف ومنها الانتشار البطئ والنقل مما يتطلب تهوية طويلة بعد التدخين. رابع كلوريد الكربون يثير الخوف من احتمالات احداثة للسرطان ومن ثم لا يستخدم في بعض دول العالم.

• بروميد الميثيل Methyl bromide:

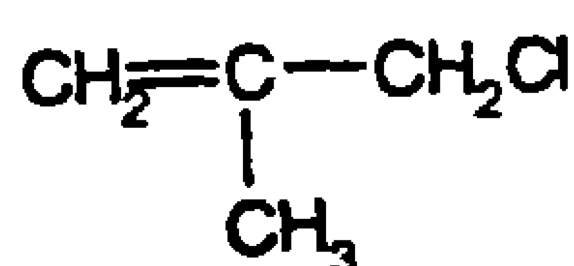
مدخن فعال ذات تركيب غازي يستخدم في مكافحة العديد من الحشرات. بسبب نقطة الغليان المنخفضة وارتفاع التطاير فانه يسهل تحويلة الي غاز للتدخين. يتحلل الميثيل بروميد في الثديات لتكوين كحول الميثيل وما يستتبع ذلك من تكوين الفورمالدهيد الذي يزيد الفعل السام للمدخن


CH3Br + H2O ⟶ CH3OH + HBr

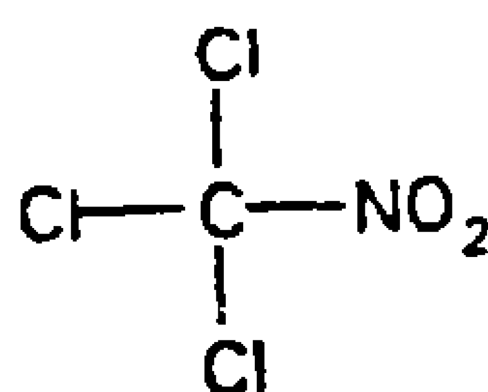

CH3OH + O ⟶ HCHO + H2O

• كلوريد الميثالليل Methallyl chloride

(١-كلورو-٢-ميثيل بروب -٢-اين)



• كلوروبكرين Chloropicrin (ترايكلورو نيتروميثان)



•فوسفيد الالومنيوم Aluminium phosphide

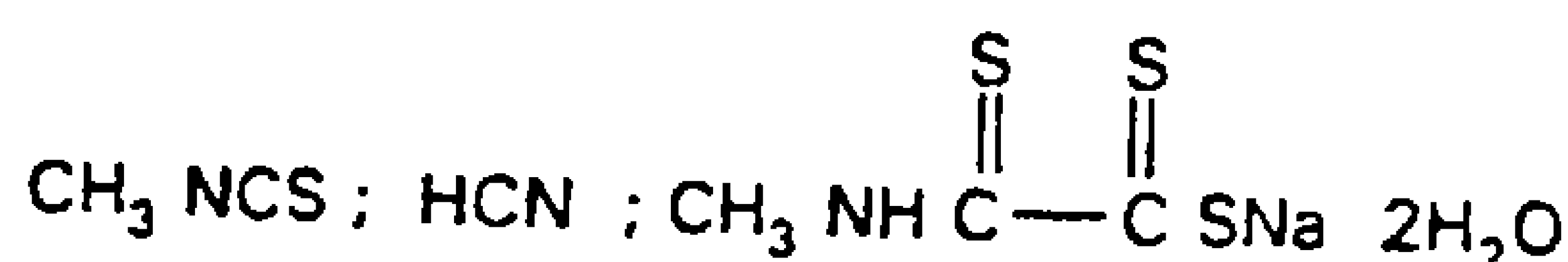
مدخن صلب في اقراص مضغوطة او كريات. يتحلل الي فوسفيد الومنيوم نقي وكرباماتات الامونيوم. القرص يتكون من ٥٦% علي الاقل وزن/وزن فوسفيد الالومنيوم و ٤٤% وزن/وزن كحد اقصي من مواد خاملة. القرص يزيد ٣ جرام ويتحرر منه واحد جرام فوسفين عند التعرض للرطوبة. بالاضافة لذلك ينفرد ثاني اكسيد الكربون والامونيا مما يمنع اشتعال الفوسفين ذاتيا.

• اكسيد الاثيلين ((CH2)2O):

غاز يسوق علي صورة سائل في اسطوانات مضغوطة. يستخدم اساسا في مخازن الحبوب وفي تطهير المصانع.

• **الفورمالدهيد (HCHO)**: يستخدم في صورة محلول ٤٠% مائي وهو يستخدم اساسا في معاملة الاسطح في مراقد التقاوي تقتل فطريات التربة.

•من المدخنات الاخري مييل ايزوسيانات، حامض الايدروسيانيك، صوديوم ن- ميثايل دايثوكرباامات اللامائي



BIBLIOGRAPHY

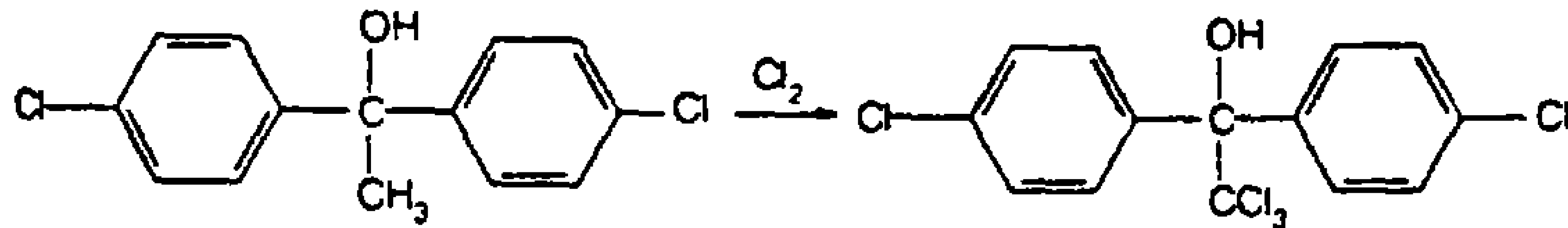
1. Hassal K.A., Word Crop Protection Pesticides, London Iliffe Books, 1969.
2. Brown A.W.A., Insect control by chemicals John Wiley and sons, New York, 1951.
3. Peardon D.L., Pest control 42, 14, 1974.
4. gratz N.G. Bull W.H.O. 48 469, 1973.

سابعا : مبيدات الاكاروسات Acaricides

المركبات الكلورينية chlorinated compounds

دايكوفول Dicofol

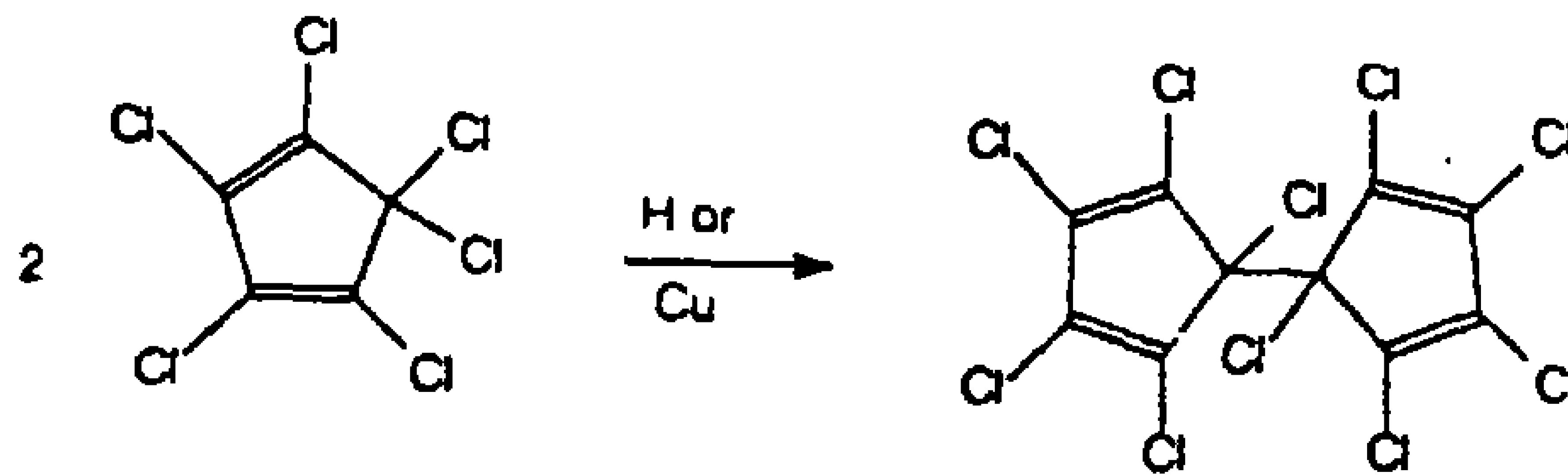
(١,١-بيس (كلوروفينيل)-٢و٢و٢-تراي كلورو ايثانول) يجهز بكلورة الكلورو ايثانول



Dienochlor

(bis (pentachloro-2,4-cyclopentadien-1-yl)

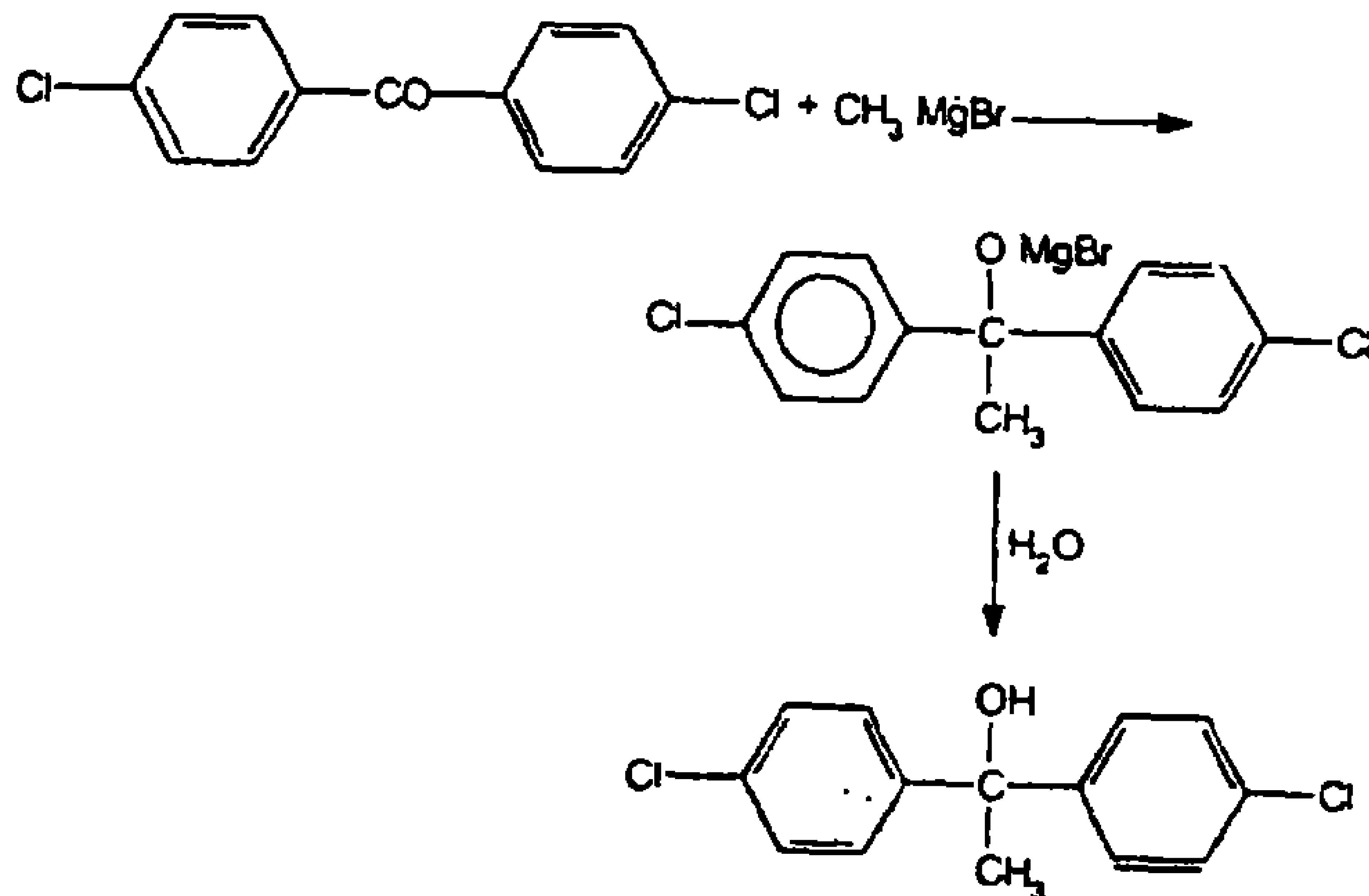
يجهز دايينوكلور بهدرجة الهكسا كلورو سيكلو بنتيدايين



Chlorfenethol

(1,1-bis (4-chlorophenyl) ethanol)

يجهز الكلور فينيثول بمعاملة ٤و٤-دايكلورو بنزوفينون وميثيل مغنسيوم بروميد

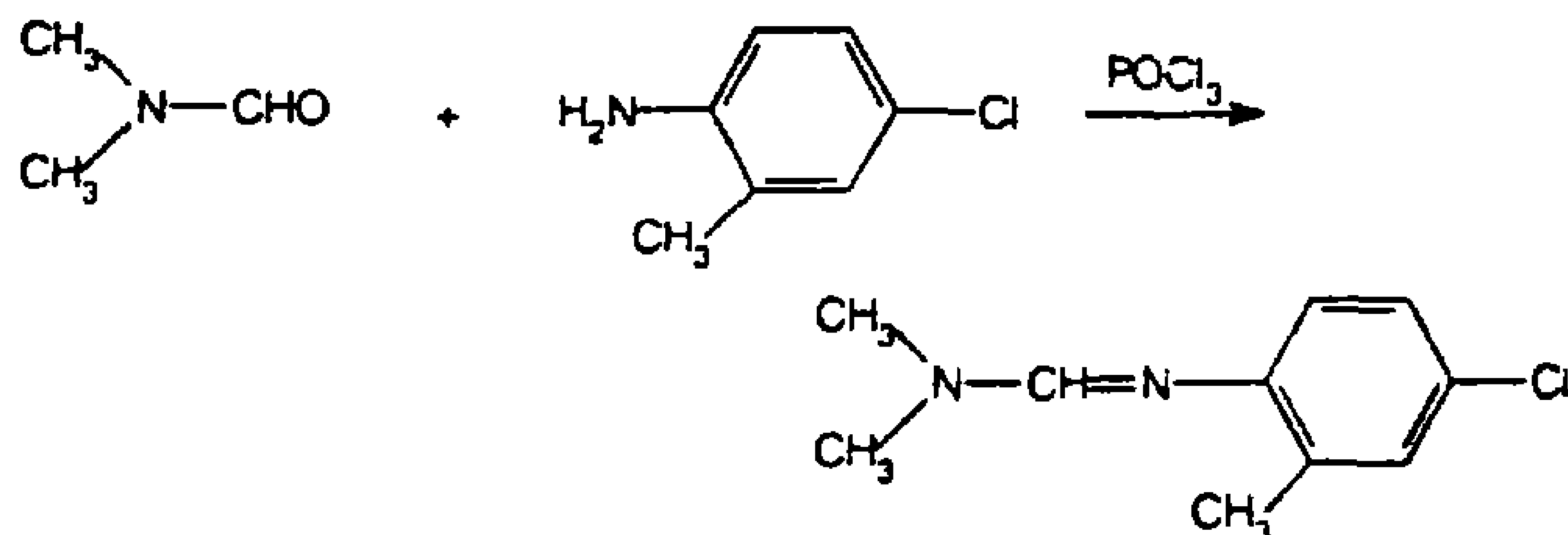


⌘ مشتقات محتوية علي رابطة زوجية C=N او N=N

• **Chlorphenamidine**

(N,N-dimethyl-N(4-chloro 2-methylphenyl) formamidine)

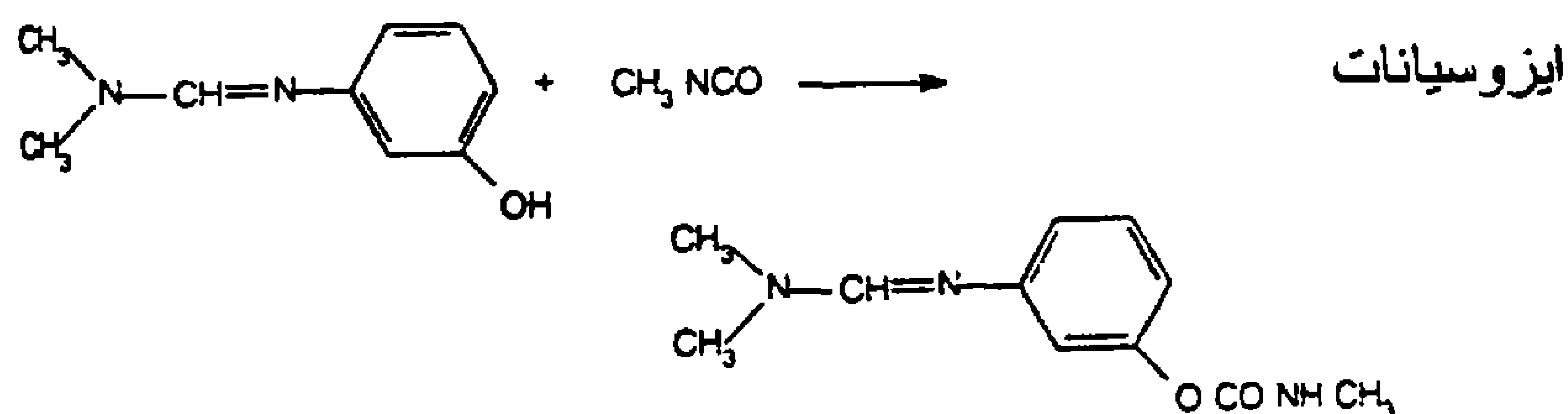
يحضر كلور فيناميدين بتفاعل ٤-كلورو-٢-ميثايل انيلين و دايميثيل فورماميد



• **Formetanate**

(3,3-dimethylamino-(methyleneiminophenyl) N-methyl carbamate)

يخلق الفورميتانات بمعاملة ٣و٣-دايميثيل امينو ميثيلين ايمينوفينول مع الميثيل ايزوسيانات

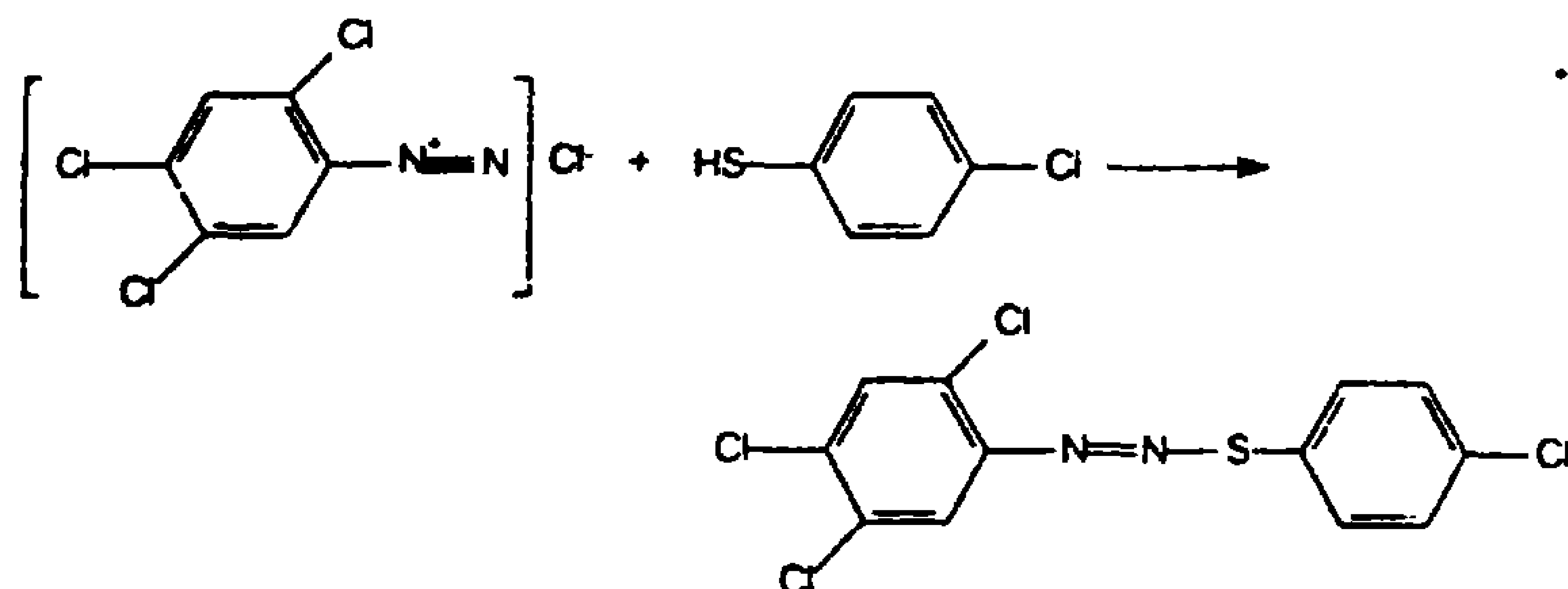


⌘ المركبات المحتوية علي الكبريت:

• **Chlorfensulfide**

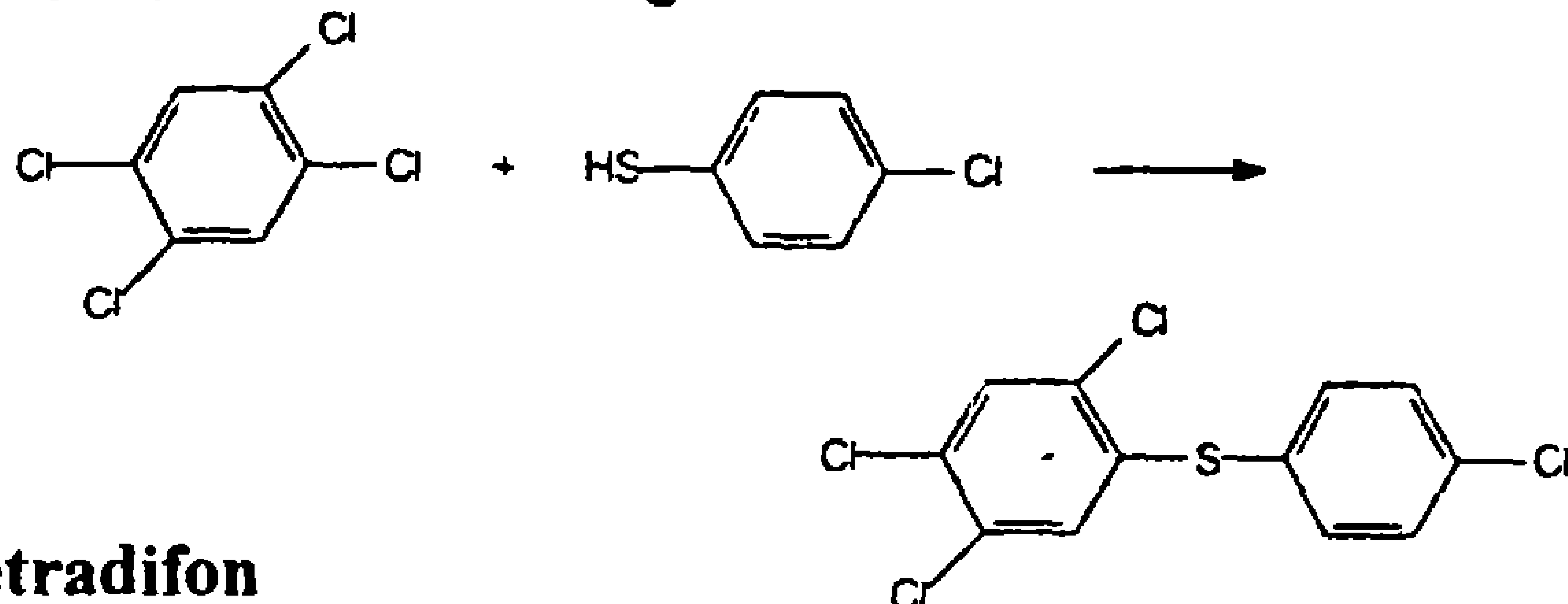
(4-chlorophenyl-2,4,5-trichlorophenylazosulphide)

الكلور فينسلفيد يجهز بتفاعل ٢و٤و٥-ترايكلوروبنزين ديازوينوم كلوريد مع ٤-كلور ثيوفينول.



• **Tetrasul**

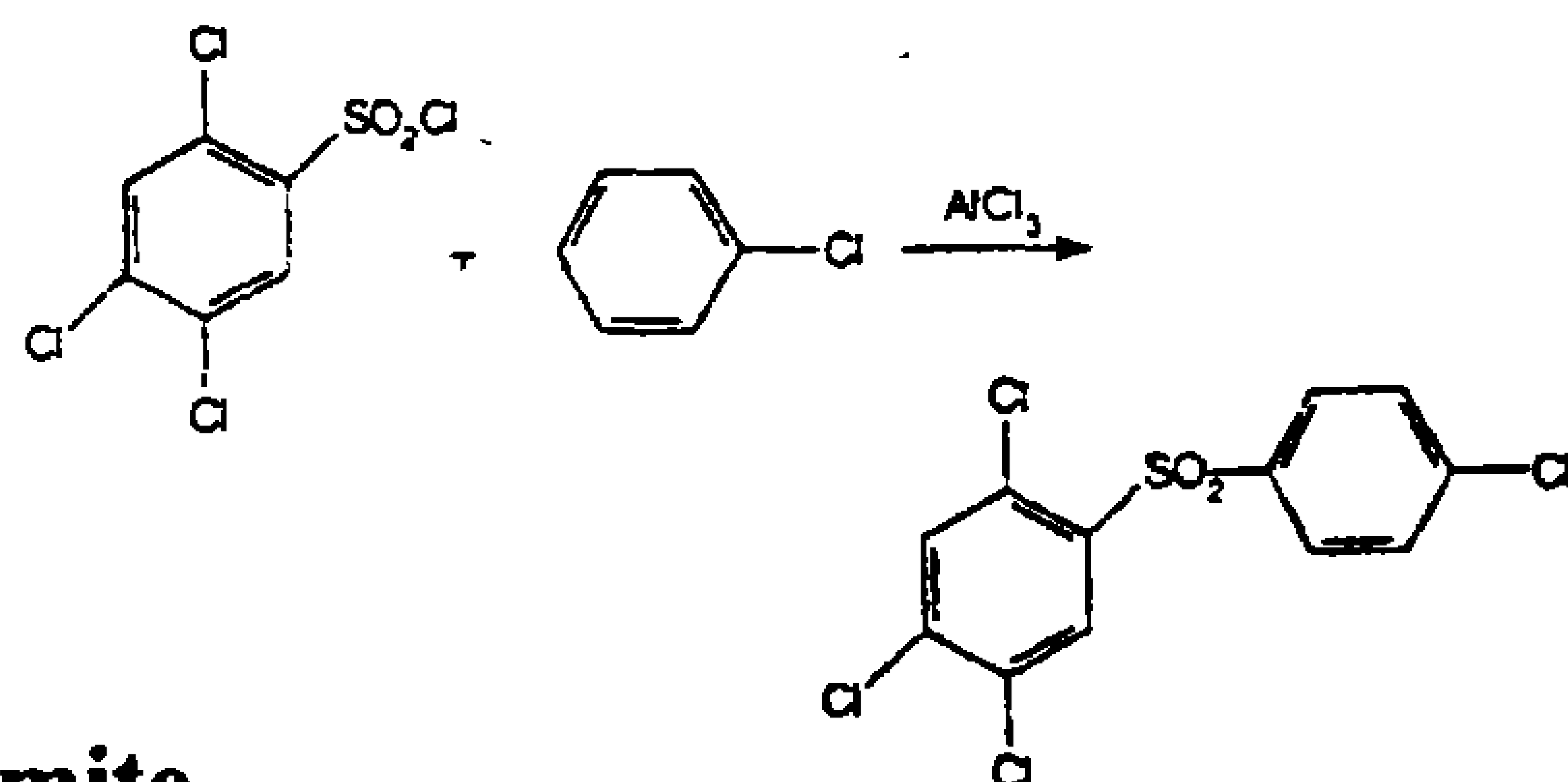
تتراسيول يحضر بمعاملة ٤-كلوروثيوفينول مع ١و٢و٤و٥-تتراكلوروبنزين



• **Tetradifon**

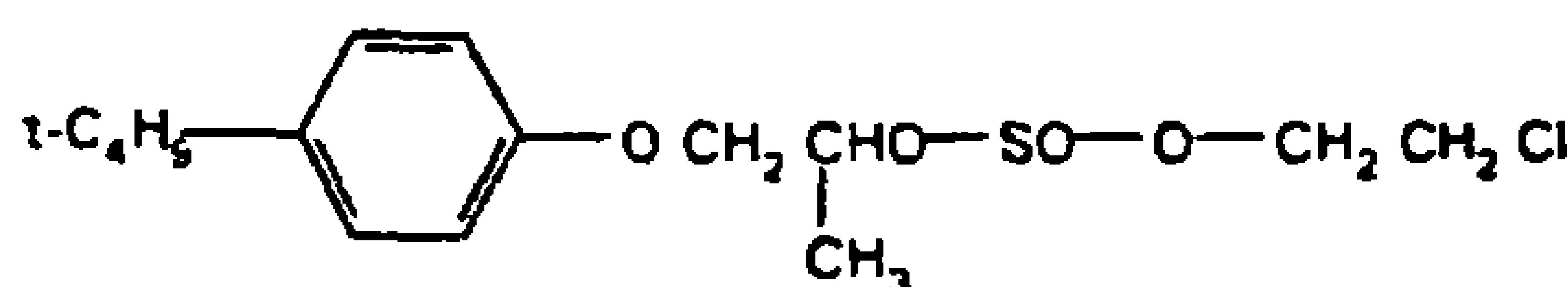
(1,2,4-trichloro-5(4-chlorophenyl sulfonyl) benzene)

تترايدفون يحضر بتفاعل فرايدل-كرافتس بين ٢و٤و٥-تراي كلوروبنزين سلفونيل كلوريد والكلوروبنزين



• **Aramite**

(2-chloroethyl 2-p-1,1-dimethylethyl) phenoxy) 1-methylethyl sulfite)

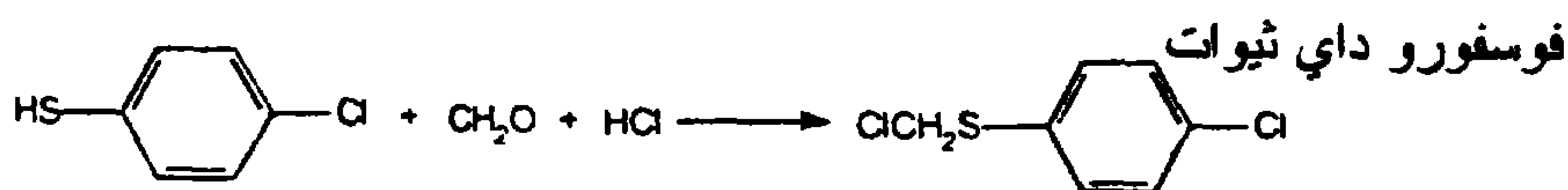


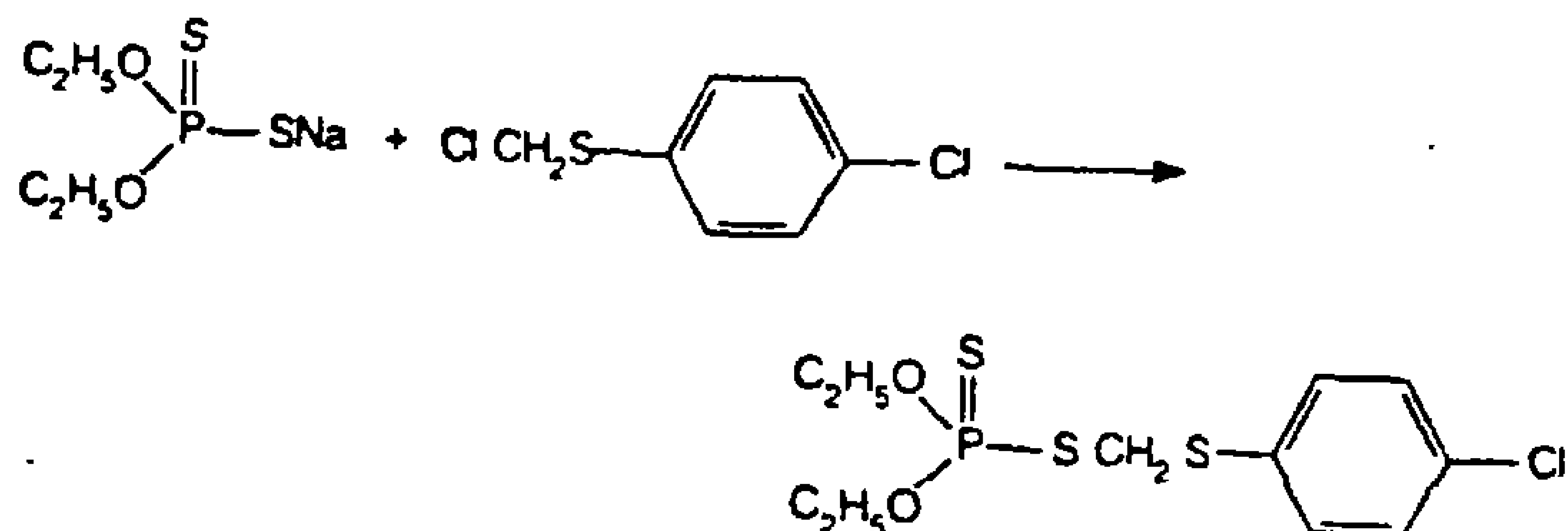
⌘ **المركبات الفوسفورية العضوية:**

Carbophenethion

(S-((4-chlorophenylthio)methyl) O,O-diethyl phos phorodithioate)

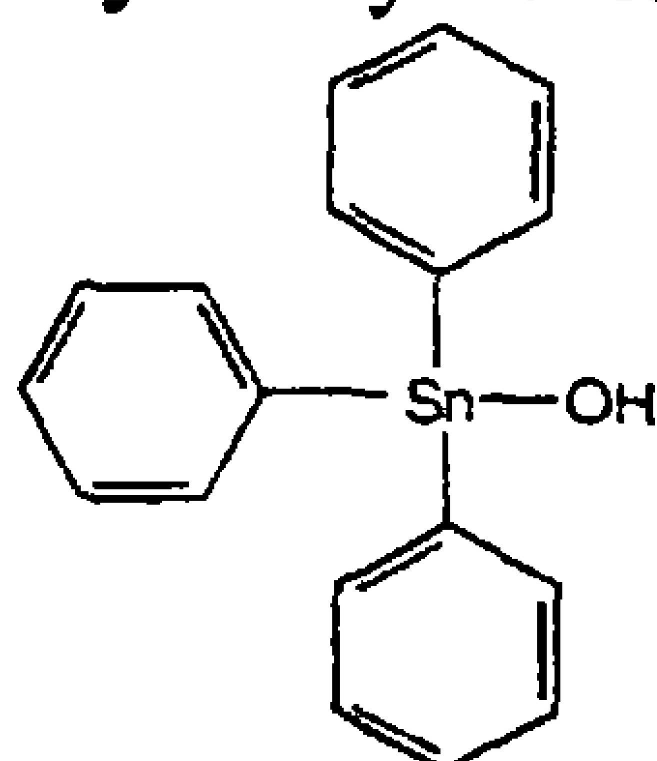
يجهز الكاربوفينيثون بتفاعل بارا-كلورو ثيوفينول مع الفورمالدهيد وحمض الايدروكلوريك متبوعا بتفاعل الاحلال كلوروميثيل فينيل سلفيد مع صوديوم داايثيل فوسفورو داي ثيوات





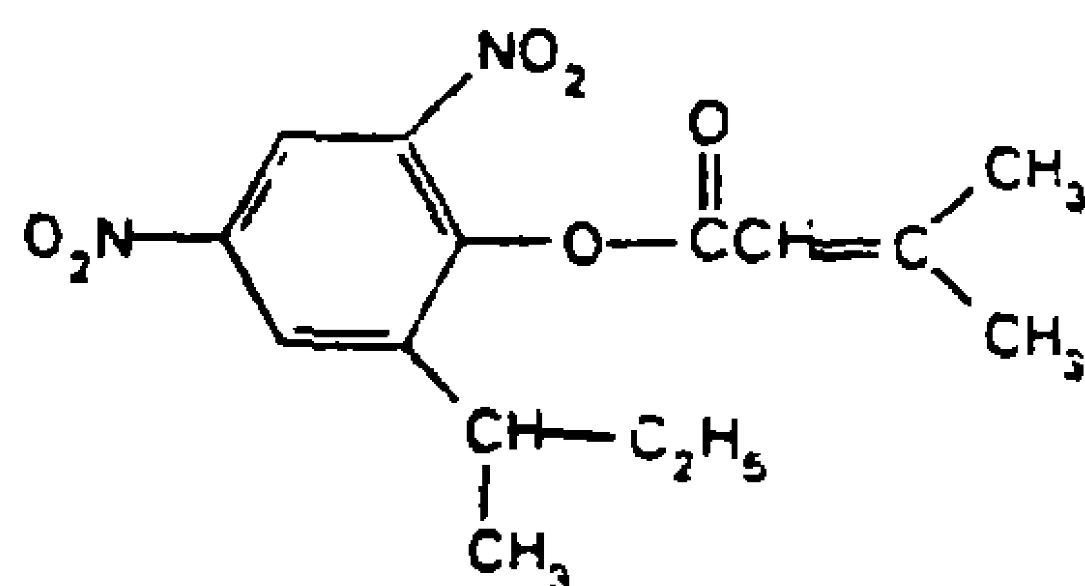
⌘ المركبات العضوية المعدنية Organometallic compounds

Fentin hydroxide (Triphenyltin hydroxide)



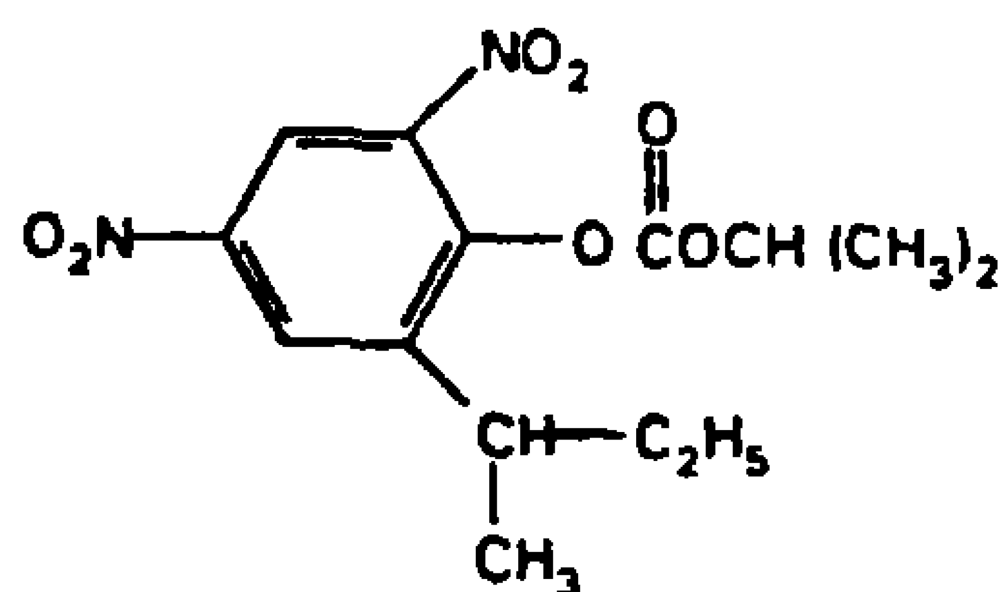
⌘ مشتقات النيتروفينولات Nitrophenol derivatives

Binapacryl (2-1-methylpropyl)-4,6-dinitrophenyl-2-methyl-2-crotonate)



Dinobuton

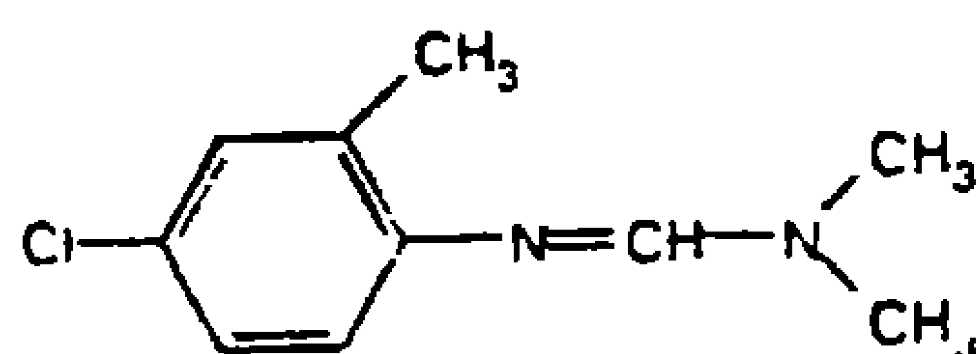
(1-methylethyl 2-(1-,ethyl propyl) 4,6-dinitrophenyl carbonate)



⌘ الفورماميدينات Formamidines

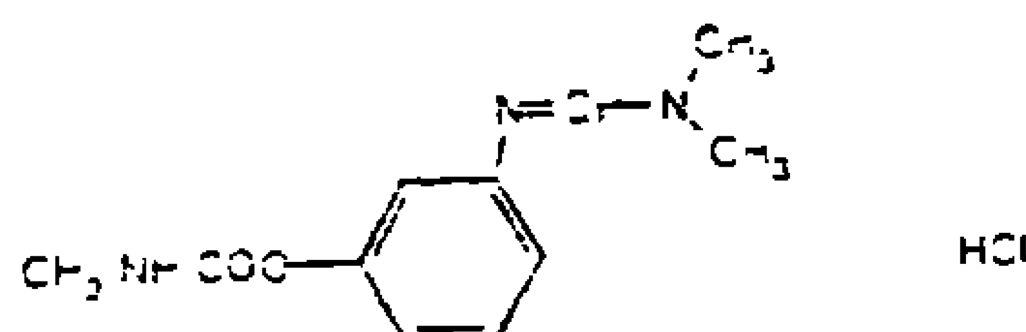
Chlordimeform

(N'-(4-chloro-2-methylphenyl) N,N-dimethylmethanimidamide)



Formetanate hydrochloride

(N,N-dimethyl-N'-3(methylamino carbonyl)oxy) phenyl methane-midamide) monohydrochloride.

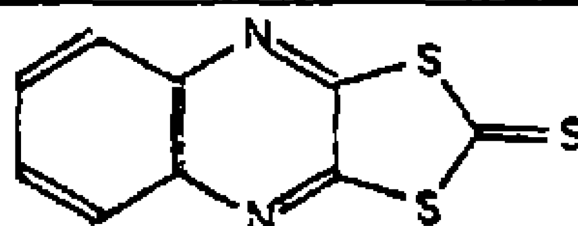


⌘ المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclics

Oxythioquinox

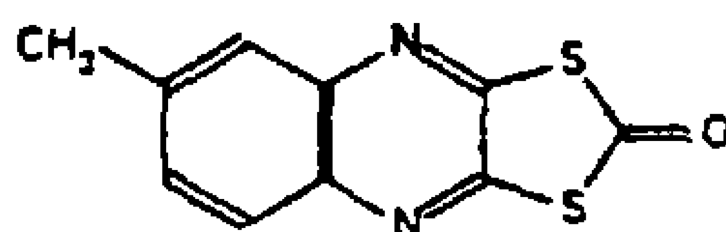
(6-methyl-2,3-quinoxalinedithiol cyclic dithiocar-bonate) and thioquinox (2,3-quinoxalinedithiol cyclic trithiocarbo-nate)

Thioquinox



Thioquinox

Oxythioquinox



Oxythioquinox

BIBLIOQRAPHY

1. Maltolscy Gy., Nadasy M. and Andriska V. Pesticide chemistry, Elserier, New York, 1988.
2. Brown A.W.A., Insect control by chemicals John Wiely and sons, New Uork, 1951.
3. Buchel K.H., Chemistry of Pesticides, Wiely, 1983.

ثامنا : تخليق مبيدات الحشائش Synthesis of Herbicides

مبيد الحشائش يعني المركب ذو المقدرة علي قتل او احداث ضرر شديد بالنباتات وهو بذلك يستخدم لايقاف النمو النباتي او قتل الاجزاء النباتية. الحشيشة تعني أي نبات بري او مزروع غير مطلوب وجوده في مكان ما. اذا تساءلنا عن كيفية احداث الحشائش للضرر او التلف نقول ان الحشائش تنقص من الانتاجية المحصولية عن طريق ازالة كميات كبيرة من الماء والعناصر الغذائية من الارض ، تتنافس مع المحاصيل المرغوبة علي المكان والضوء ، وجود بذور او مواد الحشائش في التقاوي والحبوب وفي القش يقلل من جودة وقيمة المنتجات الزراعية ، العديد من الحشائش تسبب خسارة وفقد عند الفلاحين حيث تعمل كعوائل للافات وغيرها من الكائنات الحية التي تسبب الامراض النباتية. الحيوانات قد تعاني من التسمم من جراء تناول الحشائش السامة النامية في الحقول او المختلطة مع المحصول عند الحصاد ، قد تسبب الحشائش العديد من المشاكل الاخري للانسان والحيوانات وبعضها ذات اشواك تسبب ضرر طبيعي للاقدام والعيون والفم في الحيوانات ، وجود الحشائش في المحصول يزيد من مخاوف التصنيع ، تتنافس الحشائش علي ثاني اكسيد الكربون المطلوب للبناء الضوئي. عن كيفية وجود وانتشار الحشائش في مناطق جديدة نقول ان الحشائش تتوزع بواسطة الطبيعة والانسان. بذور العديد من النباتات لها خطاطيف او تكون لزجة مبلولة بما يمكنها من الالتصاق علي شعر الحيوانات او الصوف. الحيوانات والطيور تاكل العديد من تقاوي الحشائش والتي تمر خلال القناة الهضمية دون ان تتلف. لذلك فان التقاوي يمكن ان تنتشر خلال السباخ او تتساقط في مساحات كبيرة. الرياح الشديدة تستطيع نشر كل انواع بذور الحشائش ، الامطار والثلوج المنصهرة تعتبر طبيعة تنتشر الحشائش لمسافات طويلة ، جذور الحشائش المدادة والمتسلقة والزاحفة تستطيع نشر الحشائش في مساحات كبيرة بصرف النظر عن انتاج التقاوي والنشر ، التقاوي غير النظيفة من الوسائل التي تنتشر الحشائش بواسطة الانسان ، نظم الري الحديثة تنشر لمسافات كبيرة ونفس الشئ مع ماكينات والالات الزراعة.

عن تقسيم الحشائش نقول انها تقسم بناء علي طول فترة الحياة الي ثلاثة اقسام هي: الحولية Annuals حيث تكمل دورة حياتها في سنة واحدة ومنها الصيفية والشتوية وثنائية الحول والتي تحتاج لسنتان كي تكمل حياتها Biennials ثم الحشائش المعمرة Perennials التي تعيش لاكثر من عامين. توجد طرق عديدة من مكافحة الحشائش منها المنع prevention أي الحيلولة دون دخول الحشائش لمناطق جديدة غير موجودة فيها اصلا ، ايقاف استخدام الحشائش المخلوطة مع التقاوي ، التاكد من نظافة القش والحبوب للحيلولة دون نشر الحشائش بواسطة الحيوانات ، التاكد من خلو الالات والاجهزة من تقاوي الحشائش مع تحجيم دخول تقاوي الحشائش مع نظم الري. الطرق الزراعية والميكانيكية. من اهم الطرق الفعالة في مكافحة الحشائش وهي تشمل الدورة الزراعية وزراعة الاراضي بالمحاصيل المرغوبة مما يعمل علي التخلص من الحشائش والجز mowing والرعي. يوجد كذلك المكافحة الحيوية وفيها يجب اتخاذ الحيطة والحذر حتي لا ندخل نوع جديد في منطقة خالية منها. الطريقة الاخيرة والاكثر فاعلية هي المكافحة الكيميائية بواسطة مبيدات الحشائش وتسمي Herbicides او Weedicides وهي تحقق العديد من المزايا ومنها ان المبيدات يمكن ان تستخدم لمكافحة الحشائش في خطوط والتي يصعب بل يستحيل اجراء الزراعة فيها ، مبيدات الحشائش التي تستخدم قبل الانبثاق تقدم مكافحة فعالة مبكرة ، المكافحة اليدوية للحشائش قد تضر بالمجموع الجذري للنباتات المرغوبة مثل الشاي والبن ، مبيدات الحشائش تستطيع مكافحة العديد من الحشائش المعمرة وتؤدي للتخلص من الانواع الاخري التي يصعب مكافحتها بالطرق الاخري.

تقسم مبيدات الحشائش تبعا للاعتبارات الثلاثة الاتية: علي حسب طريقة الاستخدام (معاملة تربة او قبل الانبثاق preemergence او علي المجموع الخضري وما بعد الانبثاق post. emergenee) ، علي حسب كيفية احداث الفعل mode of action (مبيدات بالملامسة) ، مبيدات انتقالية translocated ، مبيدات ذات اثر باقي)، تقسم علي حسب التركيب الكيميائي (غير عضوية – عضوية).

المبيدات الحشائشية غير العضوية:

مثل كبريتات النحاس ($CuSO_4 . 5H_2O$)، نترات النحاس ($CuNO_3$)، كبريتات الامونيوم ($(NH_4)_2 SO_4$)، سلفامات الامونيوم ($NH_4 - SO_3 - NH_2$)، تترابورات الصوديوم ($Na_2B + O_7 . 10 H_2O$)، صوديوم ميتا بورات ($Na_2B_2O_4 . 4H_2O$)، بورات صوديوم امفوتيرية ($Na_2B_4O_{13} . 4H_2O$)، كلورات صوديوم ($NaClO_3$)، ثيوسيانات الامونيوم (NH_4SCN)، حامض الكبريتيك (H_2SO_4). لقد استخدمت هذه المركبات بين ١٨٩٦، ١٩٣٠. لقد وضعت قيود شديدة من قبل وكالة حماية البيئة الامريكية EPA علي بعض مبيدات الحشائش غير العضوية بسبب ثباتها العالي في التربة. المبيدات غير العضوية لا يستحب استخدامها الا في الحالات التي يراد فيها التخلص من كل ماهو اقصر في مساحة ومنطقة ما.

مبيدات الحشائش العضوية The organic herbicides

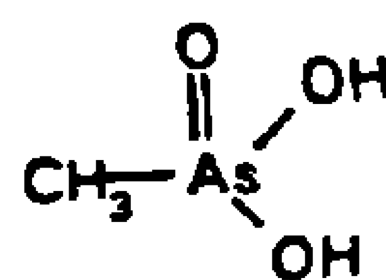
ʘ الزيوت البترولية Petroleum oils:

كانت الزيوت البترولية من اول المركبات العضوية التي استخدمت كمبيدات حشائشية وهي مخلوط معقد من الايدروكربونات ذات السلاسل الطويلة تحتوي علي اثار النتروجين والكبريت في المركبات المرتبطة. تحتوي هذه المخاليط علي الكائنات وغالبا غير حلقية وعطرية. الزيوت العطرية فعالة كمبيدات حشائش لكل الزراعات الخضراء. تحدث الزيوت فاعليتها من خلال النفاذ واحداث خلل في اغشية البلازما.

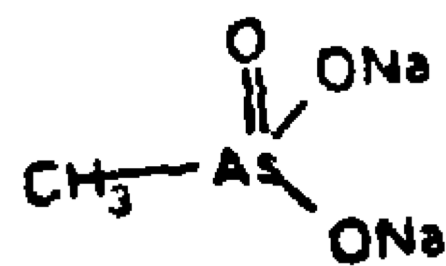
ʘ الزرنيخات العضوية Organic arsenicals:

تستخدم عبي نطاق واسع كمبيدات حشائش حيث توجد حمض الزرنيخيك ومشتقاتة ومنها:

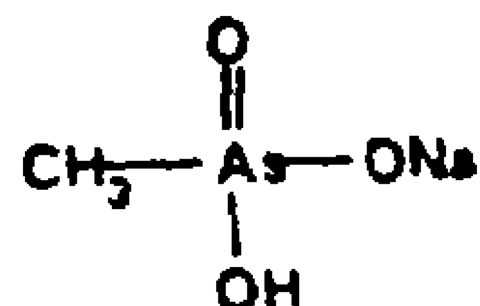
ـ حامض ميثان الزرنيخيك Methanearsenic acid مكافحة النجيليات في القطن



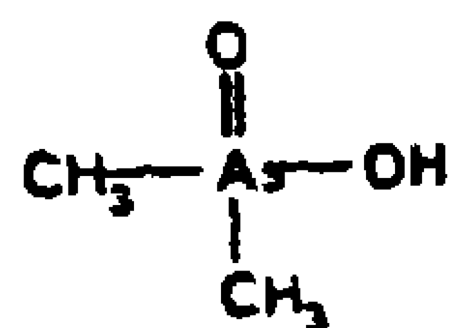
ـ صوديوم ميثان ارسونت يستخدم في مكافحة الحشائش النحيلية في القطن ومزارع المطاط



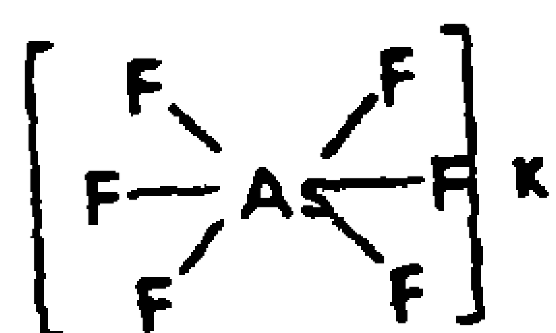
ـ مونو صودوم ميثان ارسونات يستخدم في زراعات الشاي والمطاط



ـ Cacodylic (dimethyl arsenic acid) يستخدم كمبيد ملامس بعد الانبثاق لمكافحة الحشائش في المساحات غير المزروعة كما يستخدم كمسقط للاوراق ومجفف لنباتات القطن

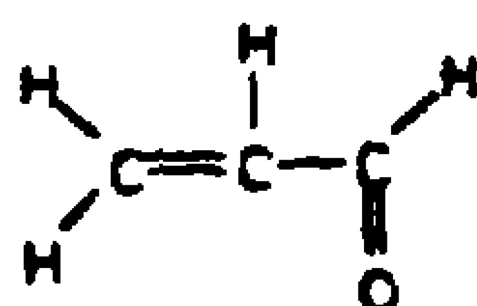


ـ هكسا فلورات (بوتاسيوم هكسافلورو-اسيتات) : مبيد حشائش اختياري يستخدم بعد الانبثاق لمكافحة الحشائش في المساحات غير المزروعة.

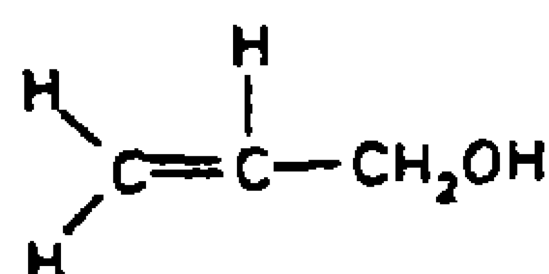


المبيدات الاليفاتية Aliphatic

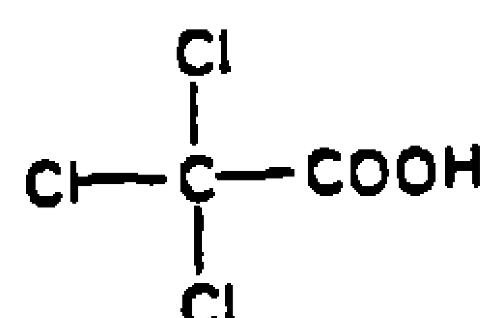
١- الاكرولين Acrolein يستخدم كمبيد حشري في الاوساط المائية ضد الحشائش المغمورة والطافية في قنوات الري والمصارف والمستنقعات



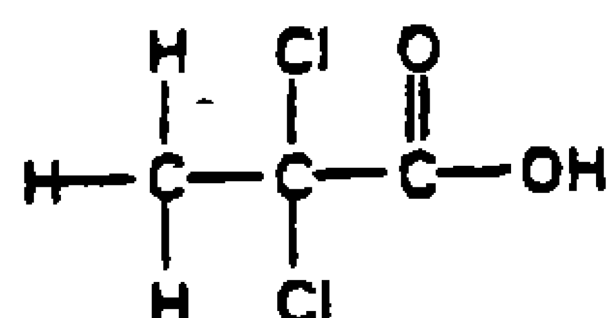
٢- كحول الالكيل Allyl alcohol يستخدم معاملة قبل الانبات لقتل تقاوي الحشائش



٣- حامض ترايكلورو اسيتك ويستخدم في مكافحة الشوفان البري والحشائش المعمرة



٤- دالابون Dalapon يستخدم بعد الانبثاق علي المجموع الخضري لمكافحة الحشائش في قصب السكر والعنب والبن والشاي وبساتين لفاكهة.

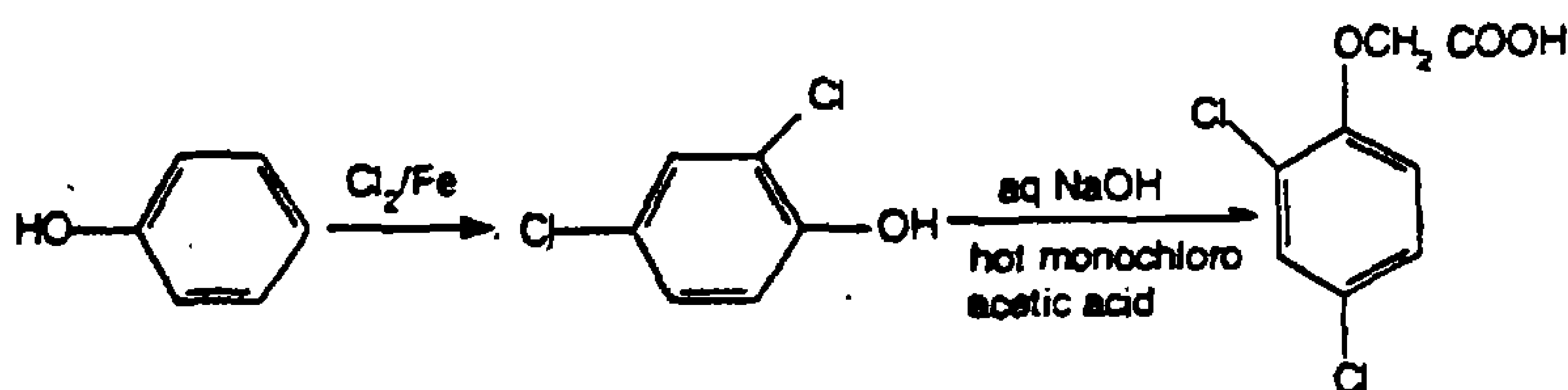


احماض الفينوكسي الاليفاتية Phenoxy Aliphatic acids

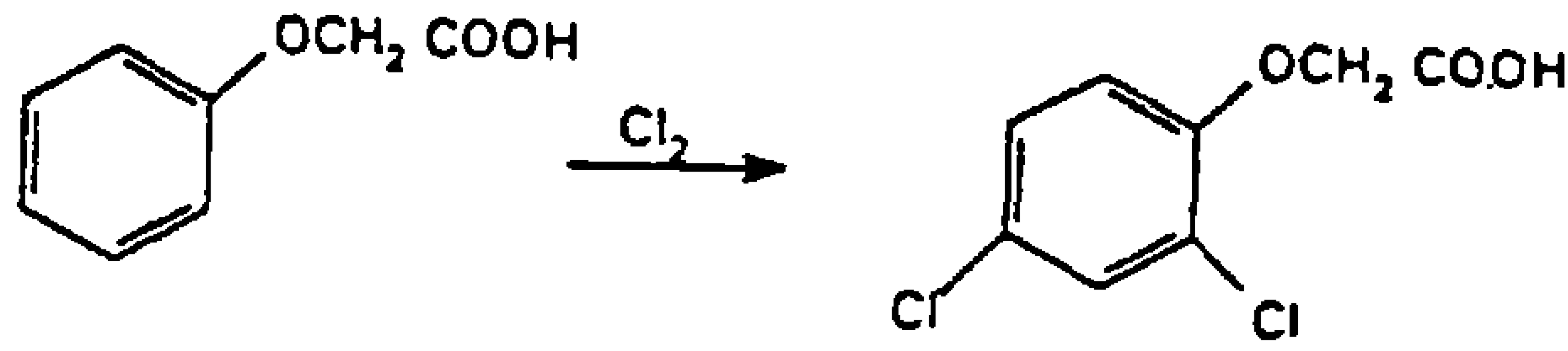
هذه المبيدات عالية الاختيارية ضد الحشائش عريضة الاوراق وتنتقل خلال انسجة النبات

2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid)

مبيد جهازي يستخدم بعد الانبثاق وهو متوفر في صورة ملح واستر. الاستر متطاير وهو يجهز بالطرق الاتية:



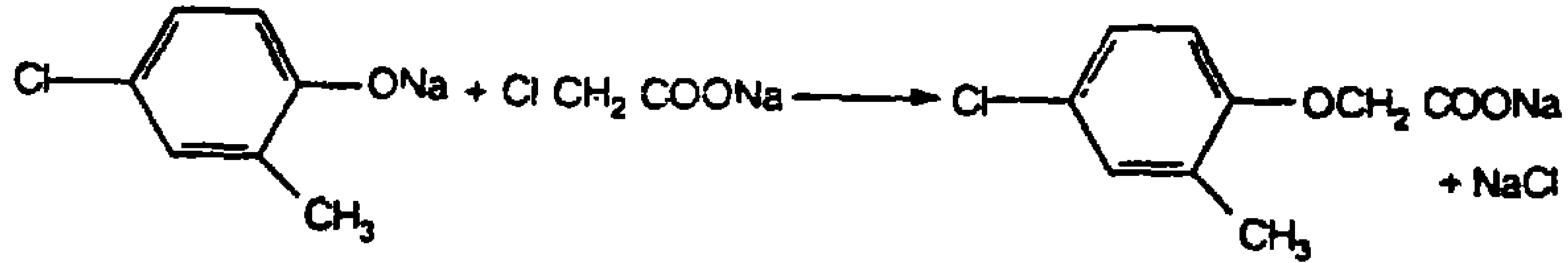
كلورة حامض الكلوروفينوكسي



الاسترات تتكون من ٢و٤-د مع الكحولات المقابلة في وجود عامل مساعد. استر الايزوبروبيل هو الاكثر والاوسع انتشارا.

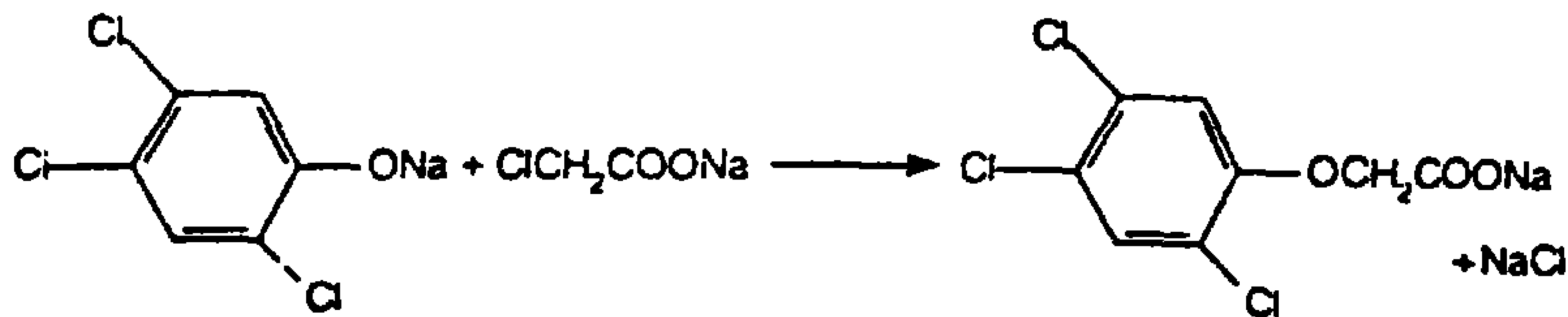
MCPA (4-Chloro-2-methylphenoxyacetic acid)

يحضر بمعاملة ٤-كلورو-٢-ميثيل فينول مع حامض المونوكلورو اسيتيك في الوسط القلوي بتسخين مخلوط التفاعل علي ١٠٣-١٠٥°م.



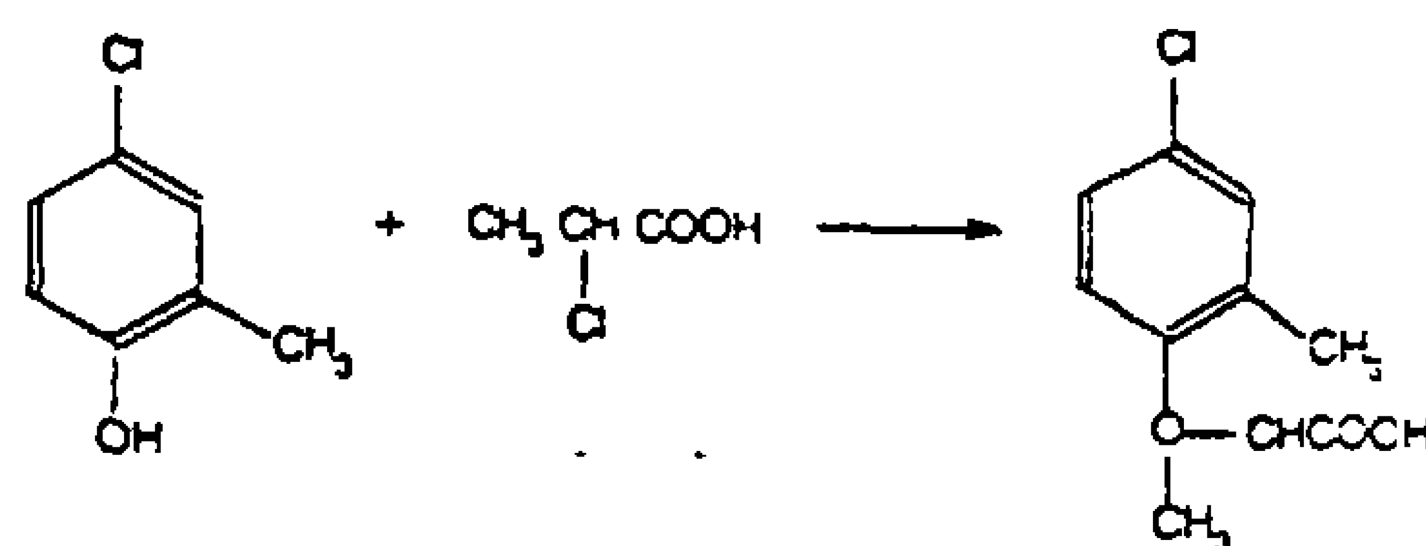
2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxy acetic acid)

يستخدم في مكافحة الحشائش في حقول الارز وقصب السكر وهو متوفر علي صورة ملح الامين والاستر. يجهز بمعاملة ٢و٤و٥-ترايكلوروفينولات مع المونوكلورو اسيتات القلوي في محلول مائي علي درجة حموضة ١٠-١٢ ودرجة حرارة ١٠٣-١٠٧°م.



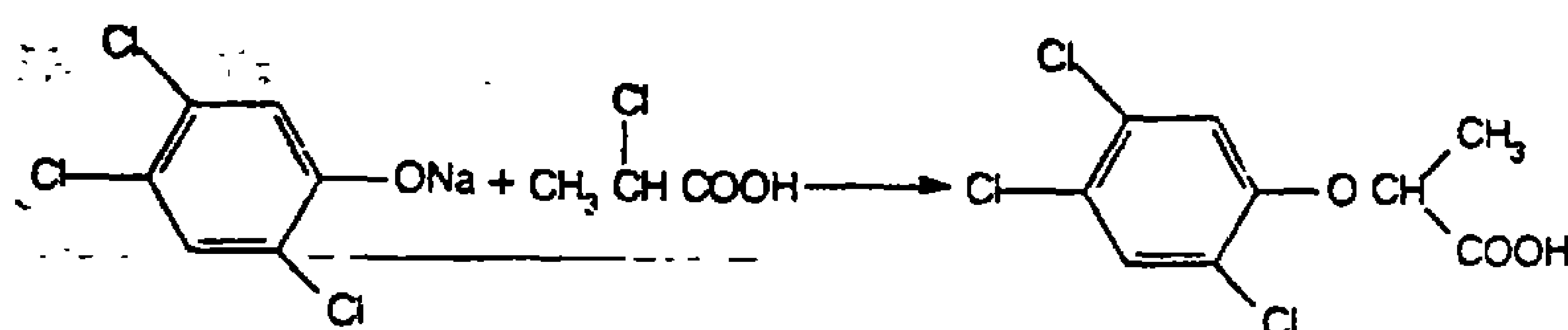
MCPP (4-CHLORO-2-methylphenoxy propionic acid, Mecoprop)

يجهز بتكثيف بارا-كلورو-اوكسي—كريزول مع حامض الكلوربروبيونيك



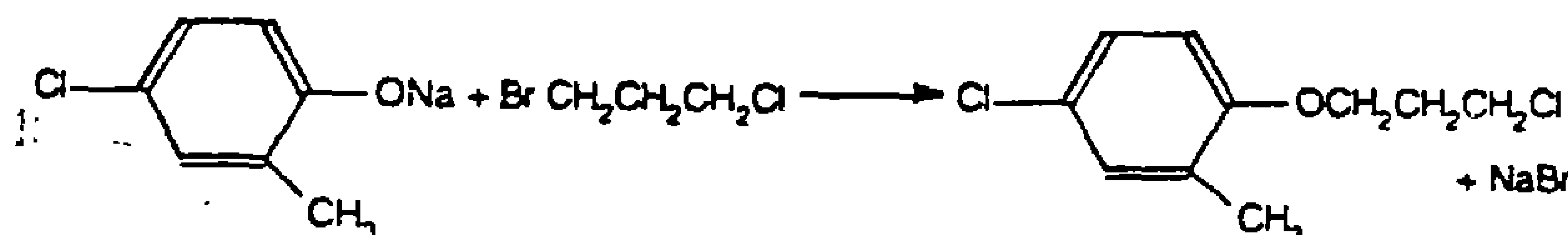
2,4,5-TP (2,4,5-trichlorophenoxy propionic acid, Fenoprop)

ينتج بمعاملة ٢و٤و٥-ترايكلوروفينولات مع حامض الكلوروبروبيونيك



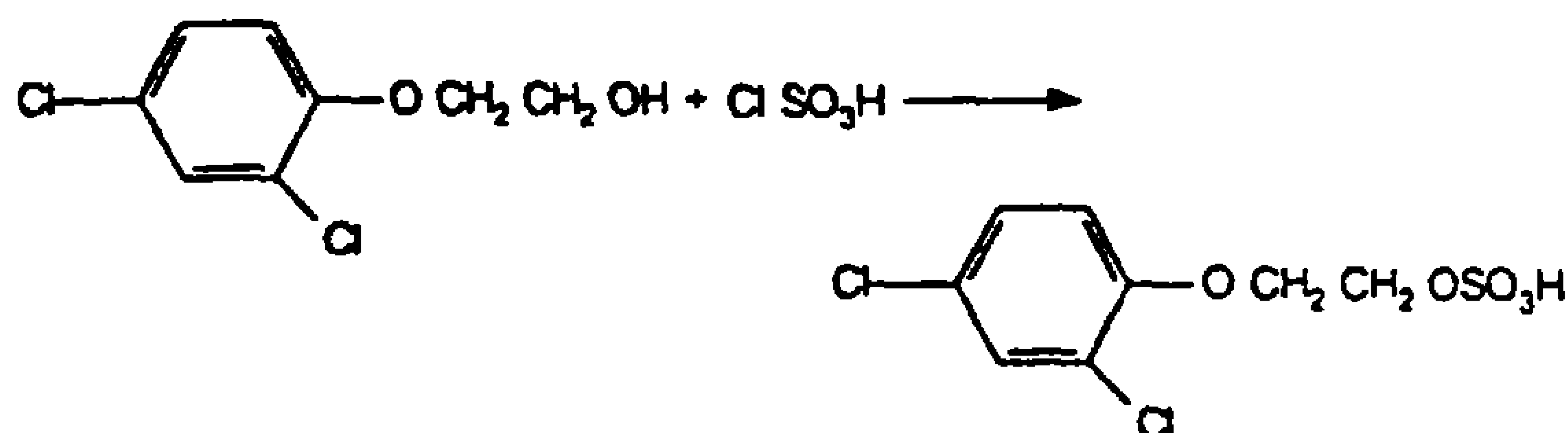
MCPB (2-methyl-4-chlorophenoxy butyric acid)

يجهز بواسطة تفاعل ٤-كلورو-٢-ميثيل فينولات مع ١و٣-كلوروبروموبروبان



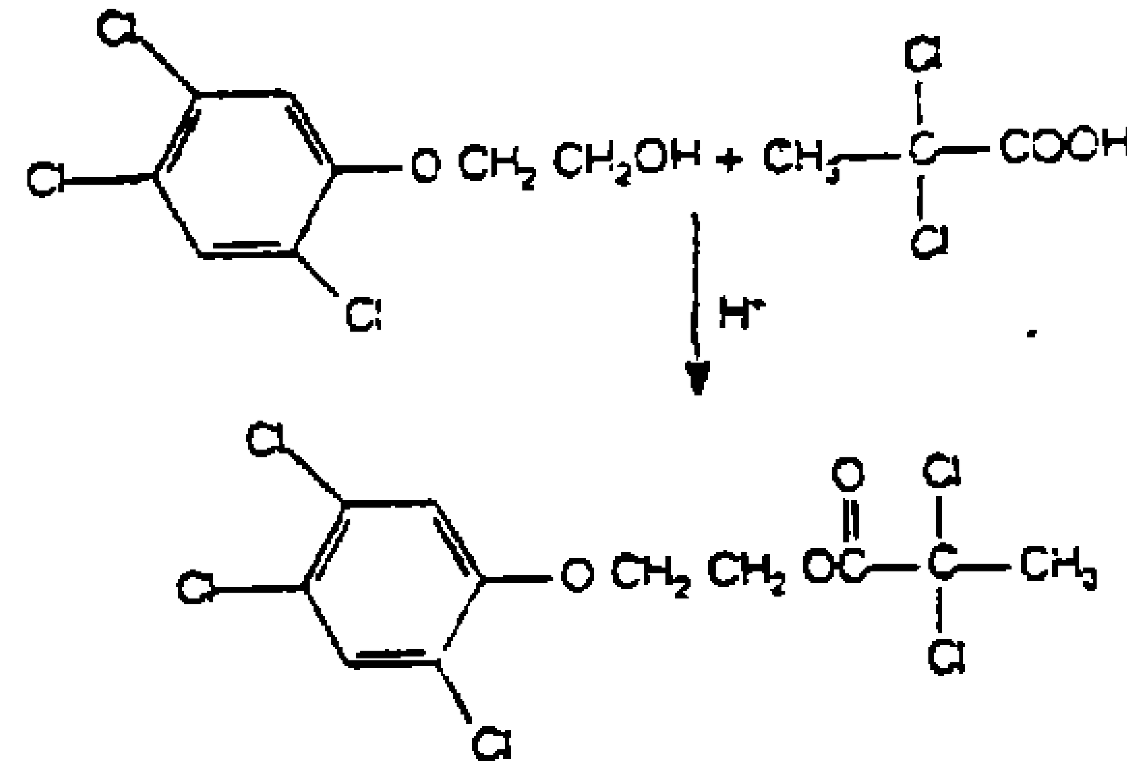
2 ,4-Des (sesone, sodium-2-(2,4-dichlorophenoxy ethyl sulphate)

يجهز بتفاعل ٢و٤-دايكلورو فينوكسي ايثانول مع حامض الكلوروسلفونيك



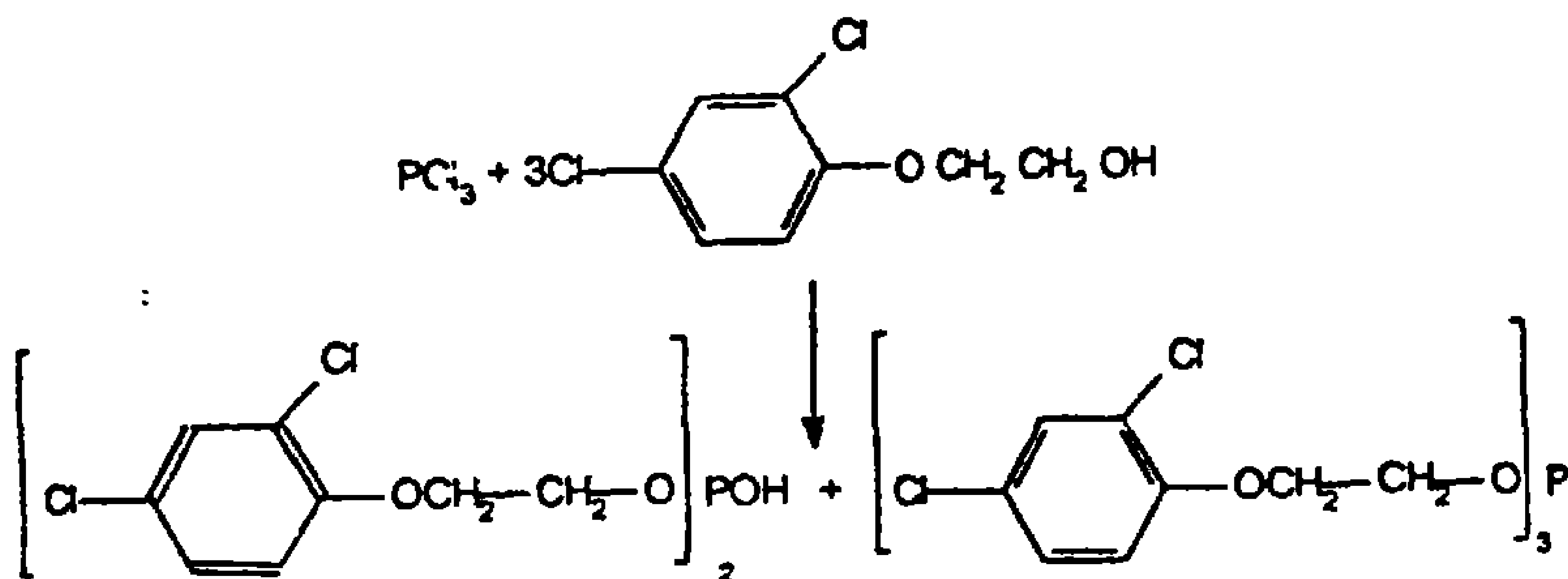
Erbon (2-(2,4,5-trichlorophenoxy) ethyl 2,2-dichloropropanoate)

يجهز بواسطة استر ٢و٤و٥-ترايكلوروفينوكسي ايثانول مع ٢و٢-دايكلوروبروبيونيك اسيد في وجود الكبريتيك.



2,4-DEP (TRIS (2,4-dichlorophenoxy) ethyl) phosphite and bis (2-(2,4-dichlorophenoxyl)) phosphate)

يحضر بتفاعل ثالث كلوريد الفوسفور مع ٢و٤-دايكلوروفينوكسي ايثانول في وجود البيريدين

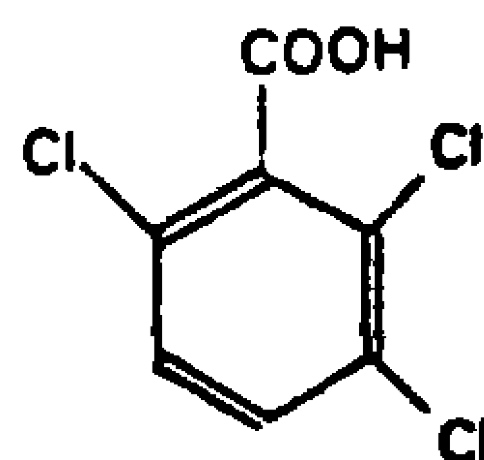


Derivatives of Benzoic acid مشتقات حامض البنزويك

2,3,6-TBA

(2,3,6-trichlorobenzoic acid)

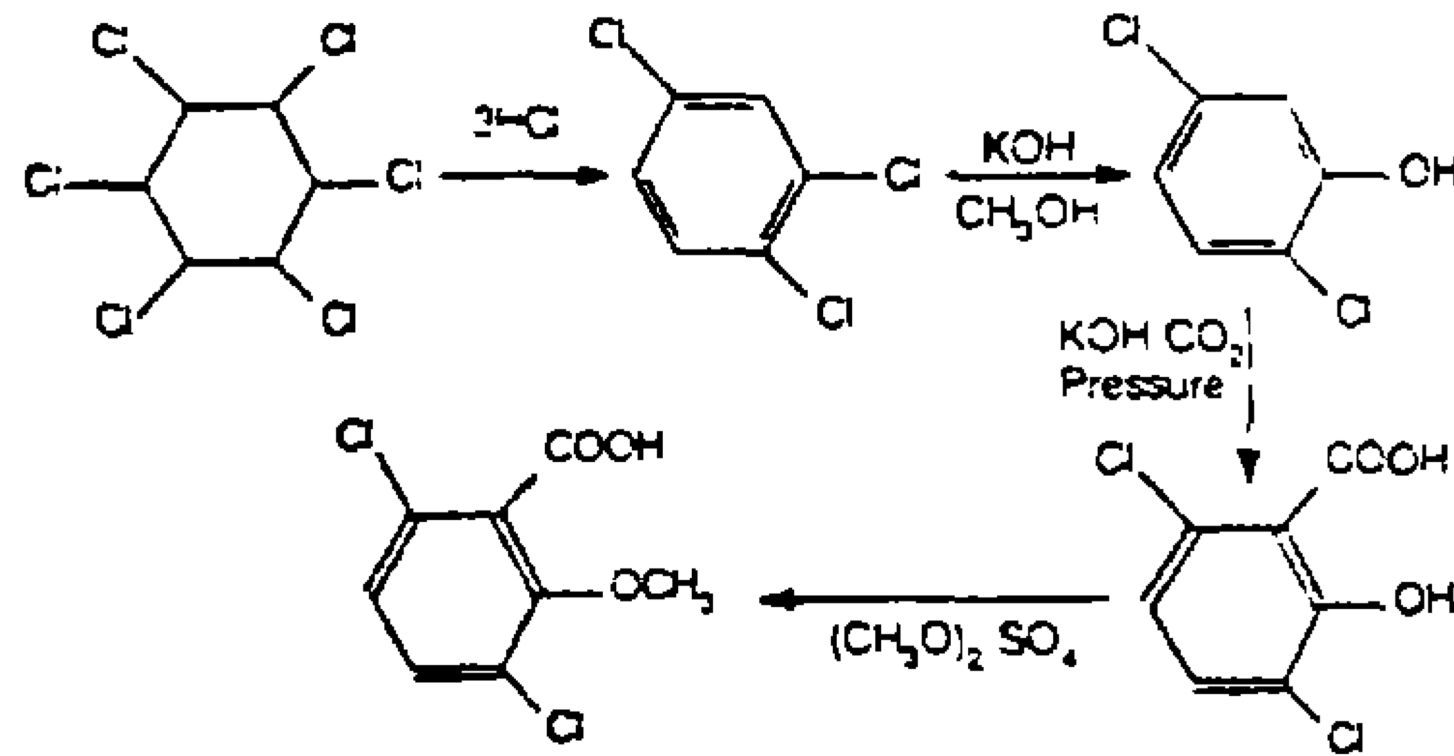
يتحصل عليه من كلورة بنزيل كلوريد في وجود عامل مساعد



Dicamba

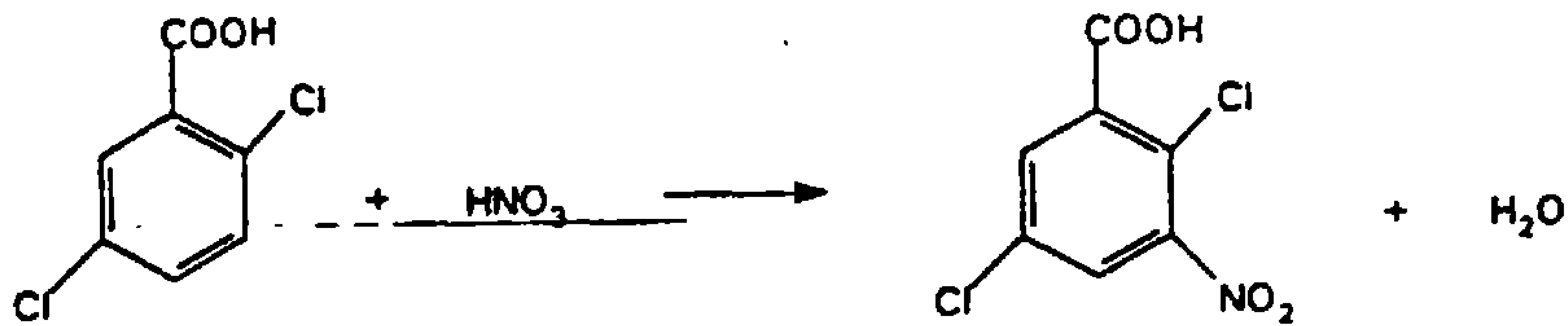
(2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid)

يخلق من بنزين هكساكلوريد



Dinoben (2,5-dichloro-3-nitrobenzoic acid)

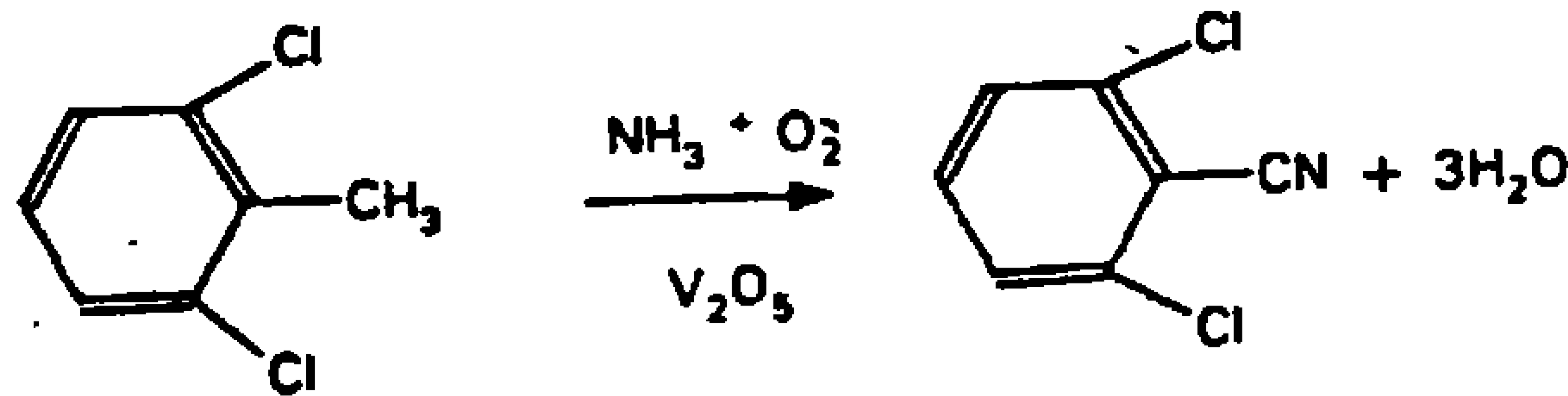
يخلق بواسطة نترتة ٢و٥-دايكلوروبنزويك اسيد



Benzonitriles البنزوينتريلات

Dichlobenil (2,6-dichlorobenzonitrile)

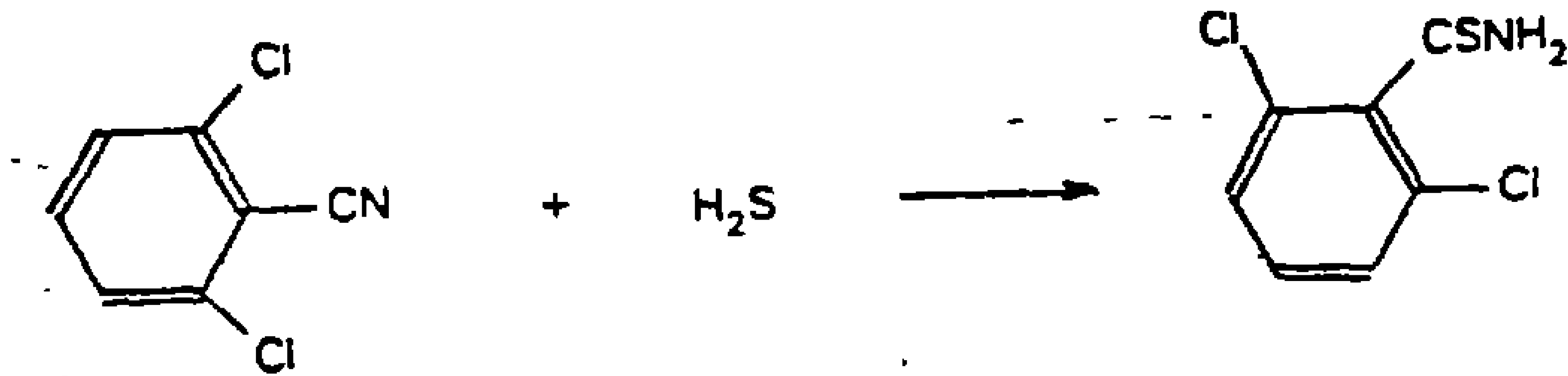
يتحصل علي الدايكلوبينيل بتحويل ٢و٦-دايكلوروتولوين في وجود العامل المساعد فانيديوم بنتا اوكسيد مع مخلوط من الامونيا والاكسجين



Chlorthiamid

(2,6-dichlorothiobenzamide)

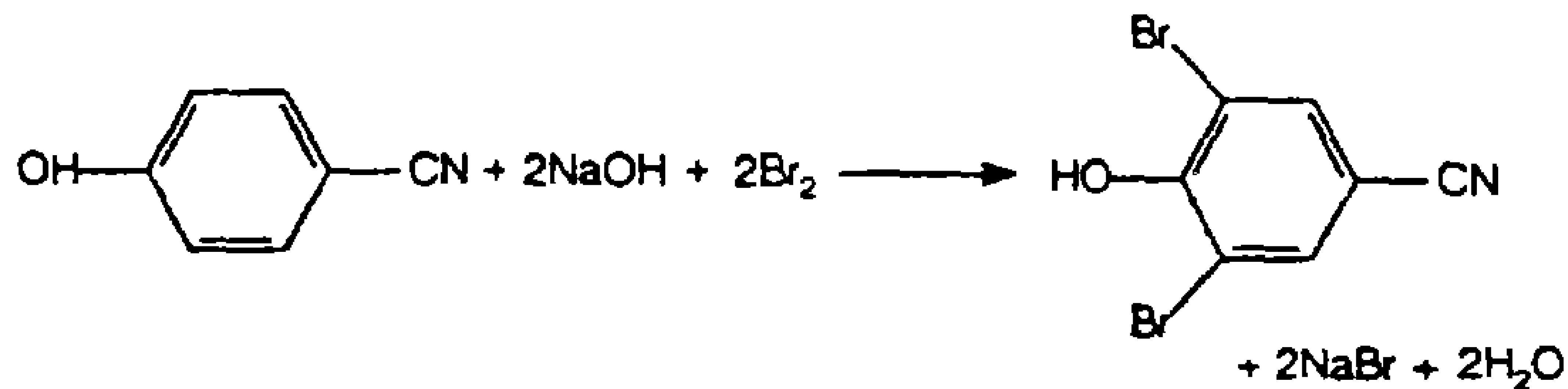
يجهز بفعل كبريتيد الايدروجين علي ٢و٦-دايكلوروبنزونتريك في وجود البيريدين



Bromoxynil

(3,5-dibromo-4-hydroxybenzonitrile)

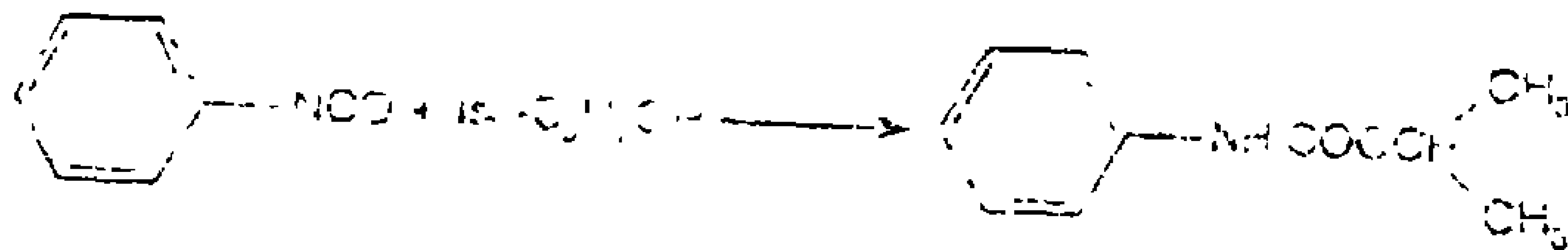
يجهز بتفاعل ٤-هيدروكسي بنزوتريك مع صوديوم هيبوبروميت



Loxynil

(3,5-Diiodo-4-hydroxybenzonitrile)

ينتج بواسطة المعاملة المباشرة باليود لمركب ٤-هيدروكسي بنزالدهيد متبوعا بالتحل الي الاوكسيم ويتبع ذلك فقد الماء وانتاج النتريك.



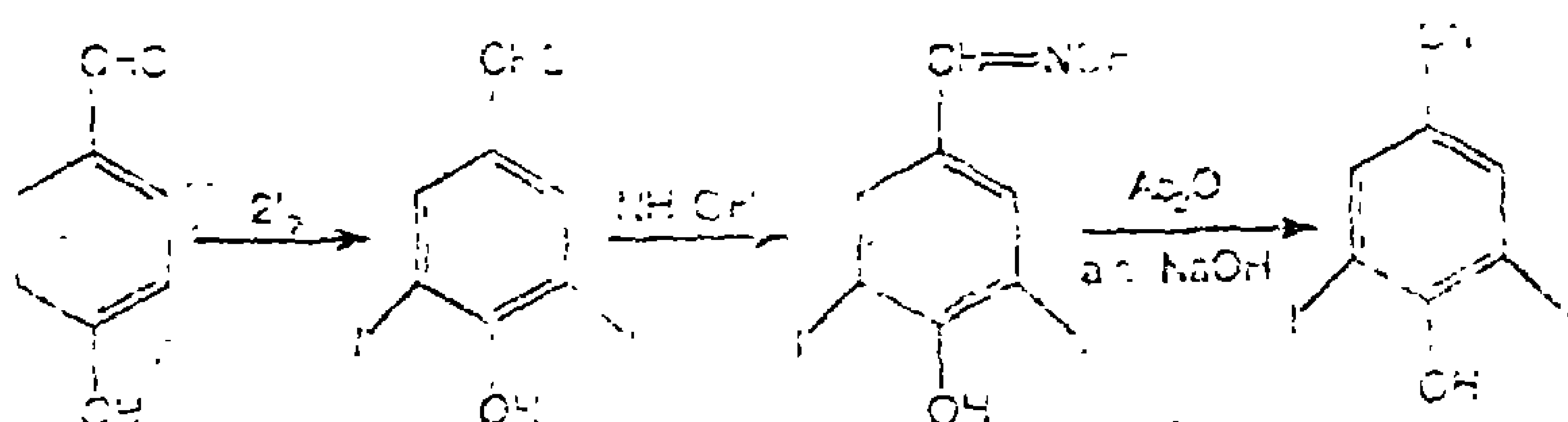
مبيدات الحشائش من الكاربامات Carbamate herbicides

مبيدات الكاربامات عبارة عن استرات حامض الكارباميك (NH2COOH). استرات الالكيل لاحماض ن-اريل كارباميك مبيدات حشائش قوية.

Propham

(Isopropyl-N-phenylcarbamate)

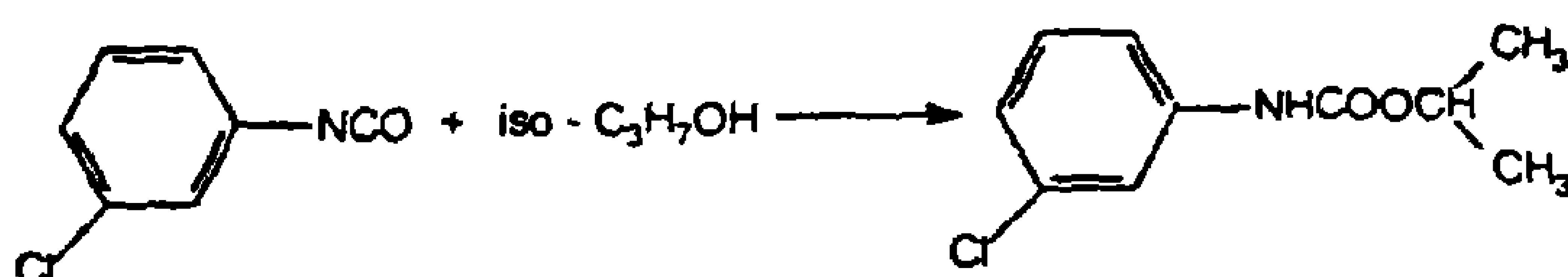
يحضر بتفاعل الفينيل ايزوسيانات مع كحول الايزوبروبيل



Chloropropham

(Isopropyl-N-3(chlorophenyl) carbamate)

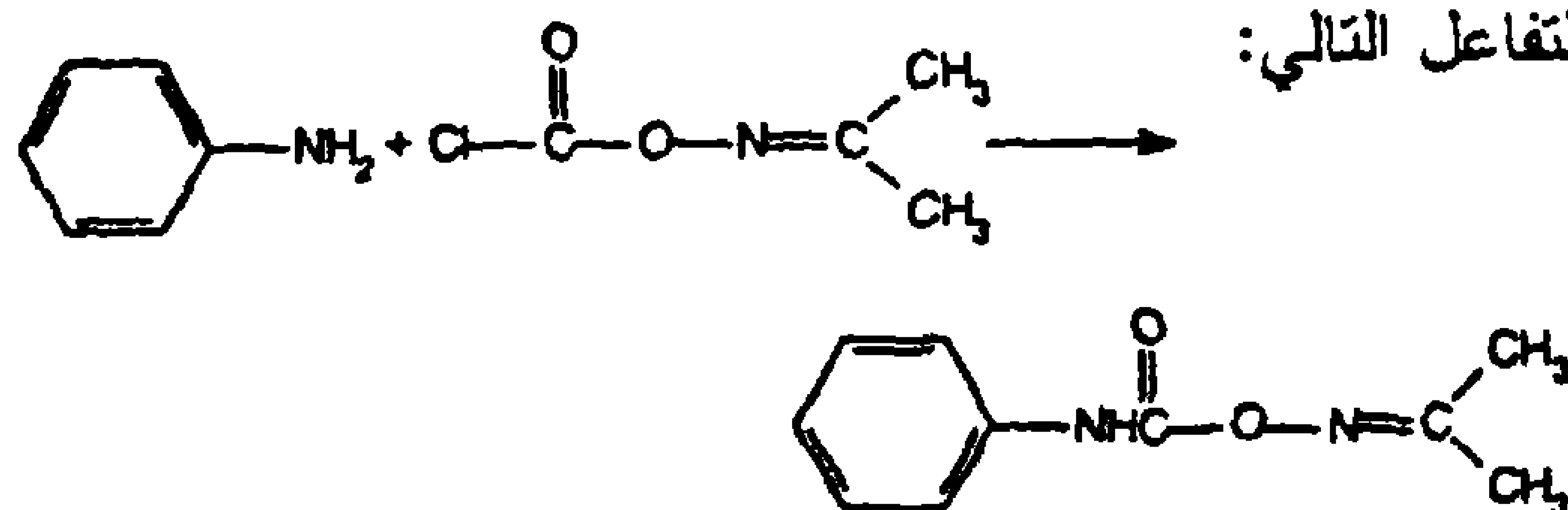
يجهز من تفاعل -m- كلوروفينيل ايزوسيانات مع كحول الايزوبروبيل.



Proximpham

(O-(N-phenylcarbamoyl) propanon oxime)

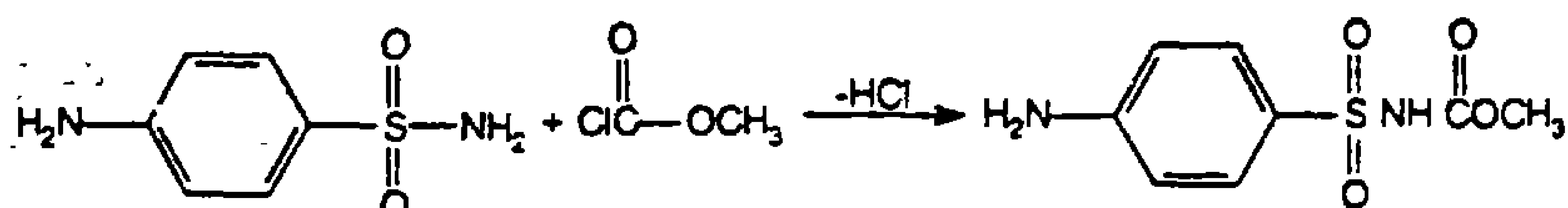
يجهز تبعا للتفاعل التالي:



Asulam

(methyl 4-aminophenylsulfonyl carbamate)

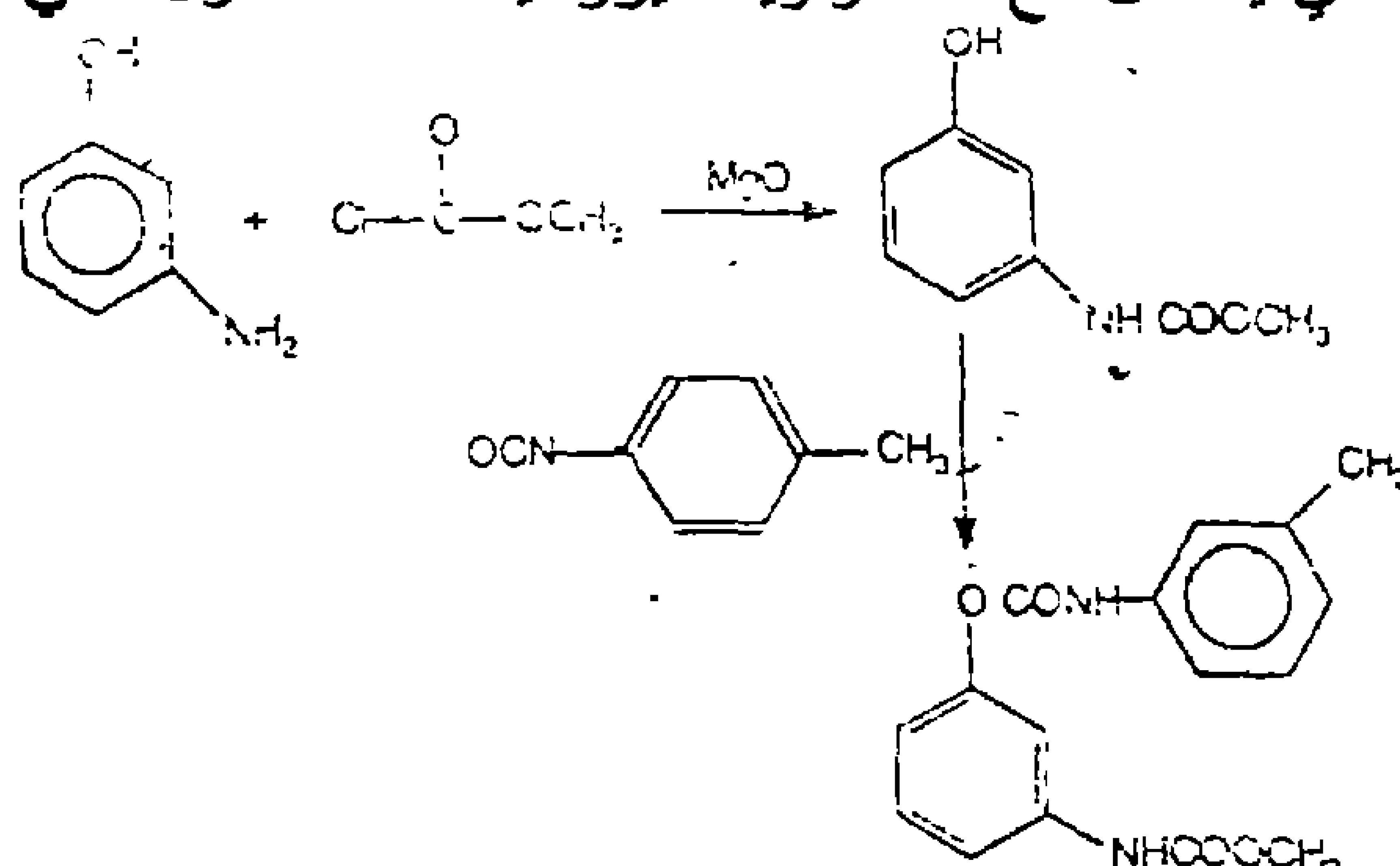
يجهز بمعاملة ٤-امينو بنزين سلفون اميد مع الميثيل كلوروفورمات في وجود مادة رابطة حامضية.



Phenmedipham

(3-methoxycarbonylaminophenyl-N(3'-methylphenyl) carbamate)

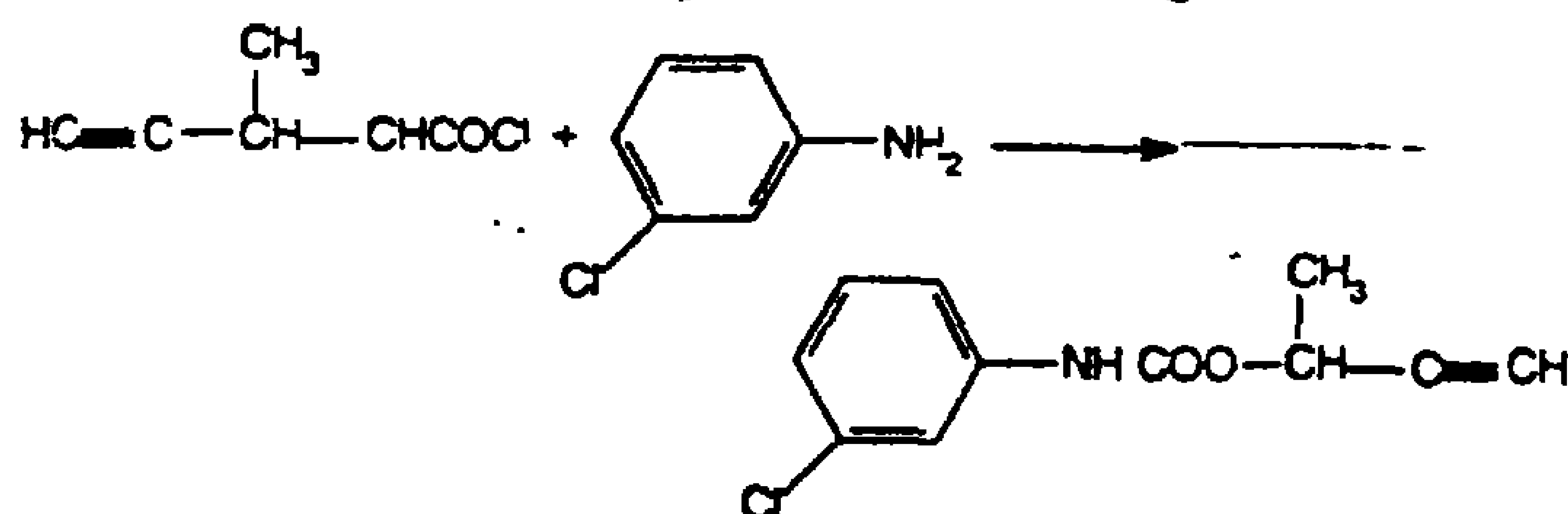
يحضر بمعاملة m-امينو فينول مع ميثيل كلوروفورمات للحصول علي ٣-ميثوكسي كربونيل امينوفينول لذي يتفاعل مع m-تولويك ايزوسيانات للحصول علي الفينميدا فام.



Bi-PC

(1-Methylprop 2-yn yl-N-(m-chlorophenyl) carbamate)

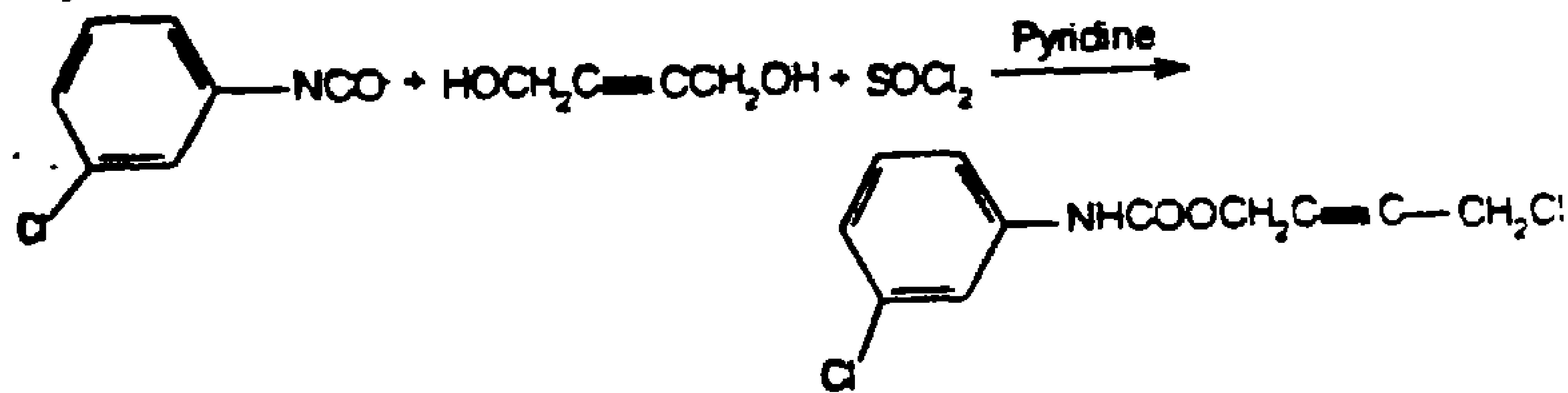
يحضر بمعاملة m-كلورو-فينيل ايزوسيانات مع ميثيل ايثيل كربينول او ميثيل بروبينيل كلوروكربونات مع m-كلوروانيلين في وجود قاعدة.



Barban

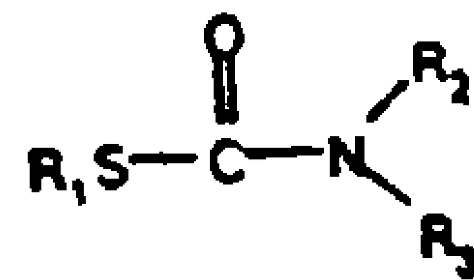
(4-chlorobut-2-yn-N-(m-chlorophenyl) carbamate)

يجهز بتفاعل m-كلوروفينيل ايزوسيانات مع بيوتين ديول والمثيونيل كلوريد في وجود البيريدين.



Thiocarbamates الثيوكاربامات

هذه المجموعة من مبيدات الحشائش تتميز بالصيغة البنائية التالية:

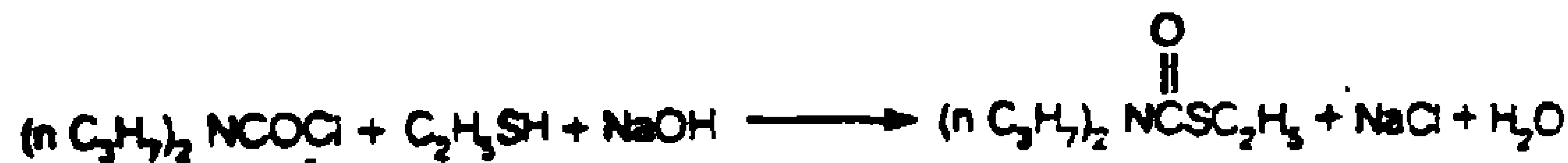


حيث R1= الكيل، دايكلورو، تراي كلورو الكيل او ٤-كلوروبنزيل. R2 ، R3 هي نفسها او الكيل، ميثيل سيكلو هكسيل او مجاميع ازيبينو.

Eptam

(S-ethyl N,N-di-n-propylthiocarbamate)

يجهز بتفاعل دايبروبيل كاربامويل كلوريد مع صوديوم ايثيل ميركوبتيدات



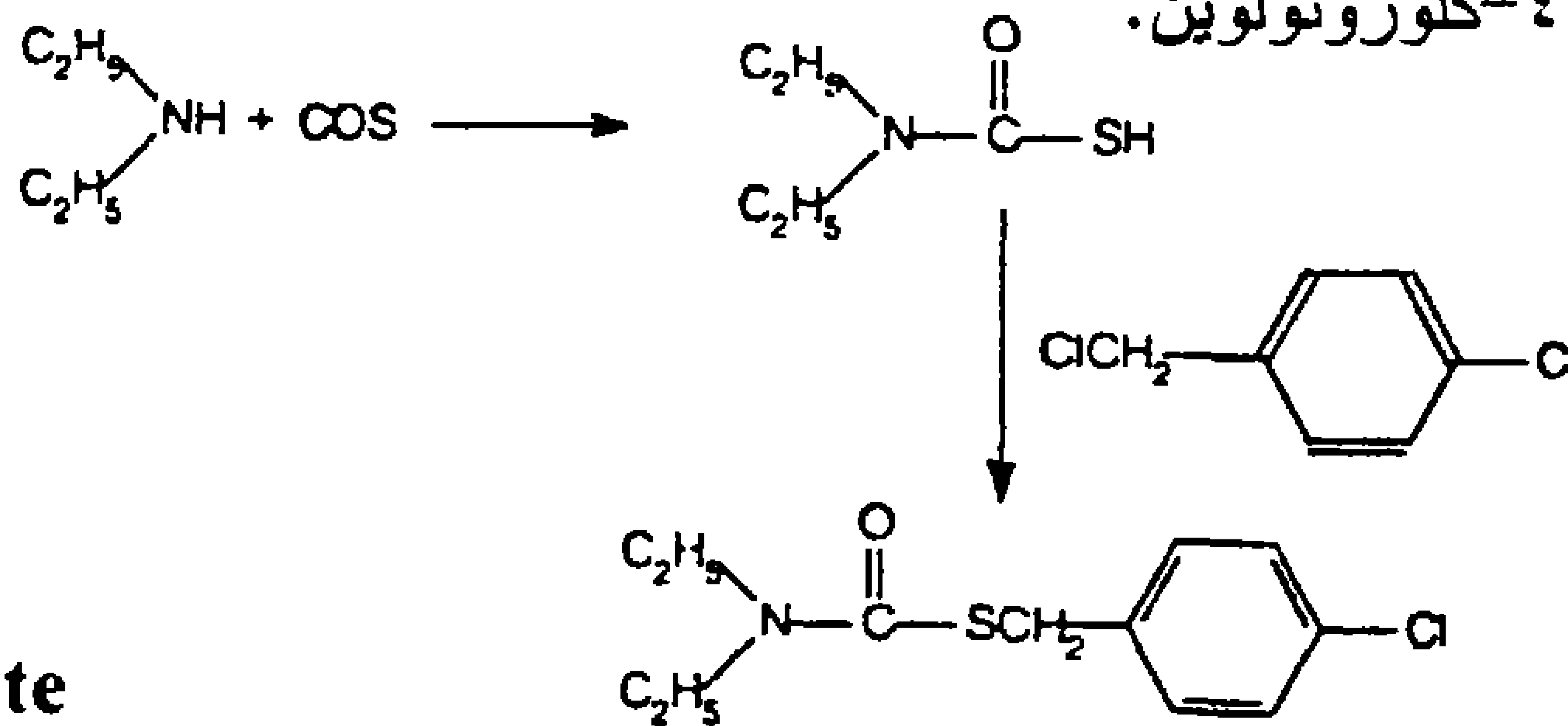
كذلك يمكن ان يجهز بتفاعل داي-بروبيل امين مع ثيوكلوروكاربامات في وجود حامض الايدروكلوريك.



Benthiocarb

(S-(4-chlorobenzyl) dithiocarbamate)

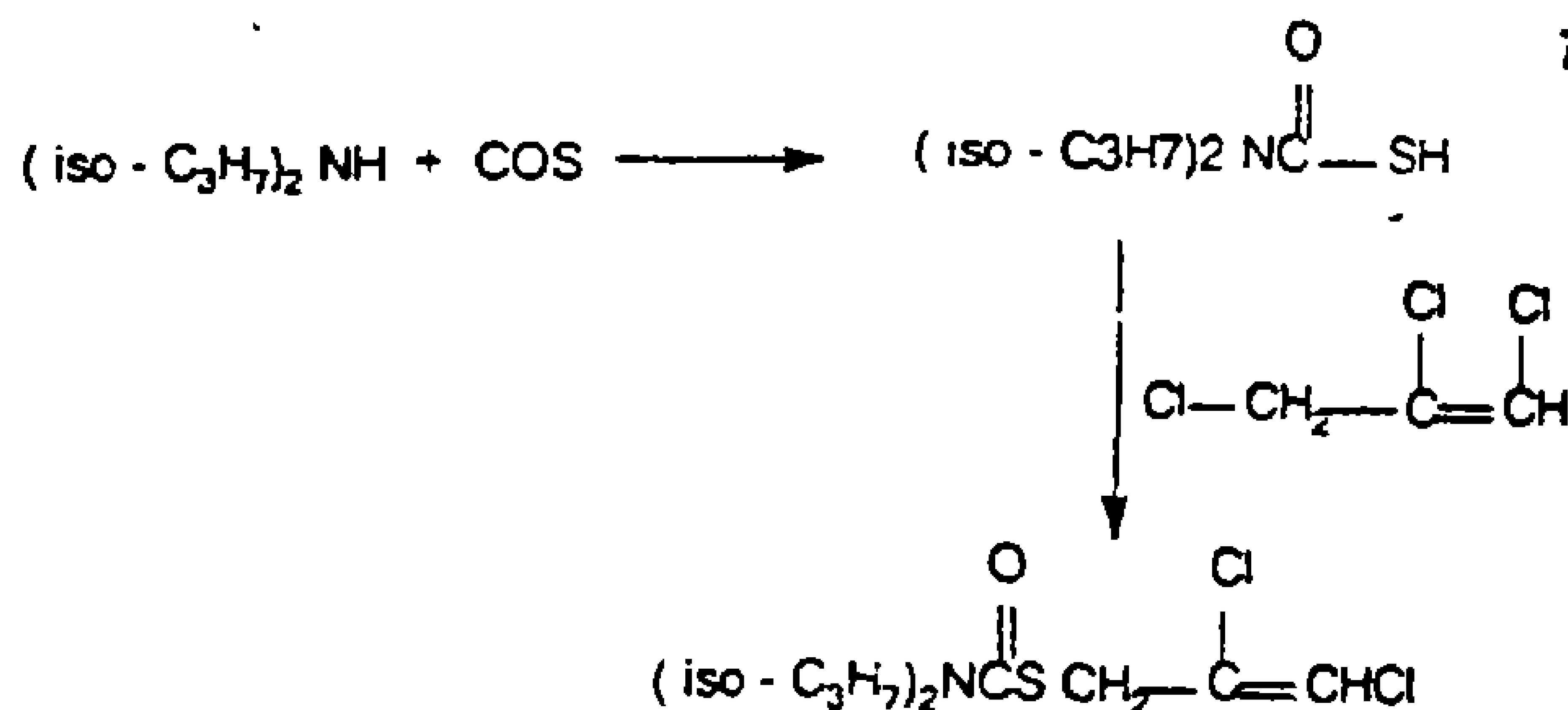
يجهز بتفاعل كربونيل سلفيد مع الداي ايثيل امين وتكثيف داي ايثيل ثيوكرباميك اسيد المتحصل عليه مع ٤-كلوروتولوين.



Diallate

(S-2,3-dichloroallyl diisopropylthiocarbamate)

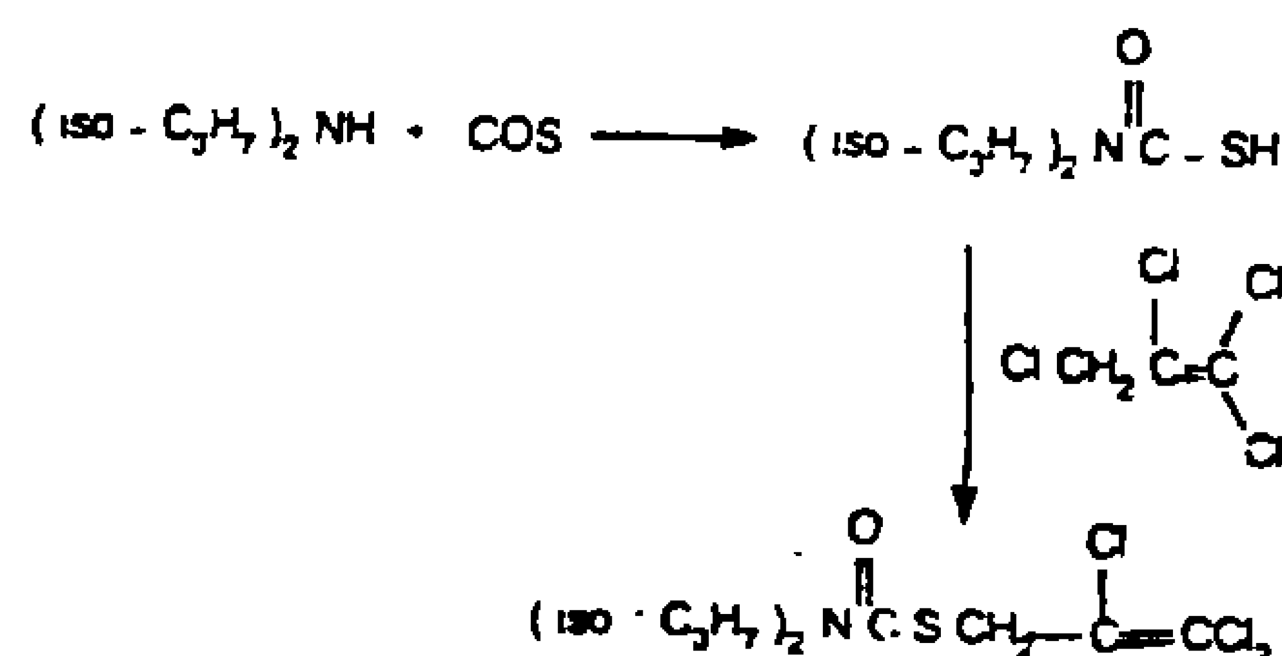
يجهز بمعاملة الداي ايزوبروبيل امين والكربونيل سلفيد و ١و٢و٣-تراي كلوروبروبين في وجود قاعدة



Triallate

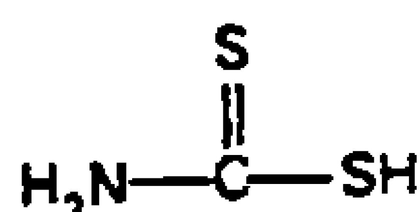
(S-2,3,3-trichloroallyl diisopropyl thiocarbamate)

يجهز التراي الليت بمعاملة داي ايزوبروبيل امين والكربونيل سلفيد مدار ١و٢و٣-تترابروبيل-٢-اين في وجود قاعدة.



⚘ الداي ثيو كاربامات Dithiocarbamates

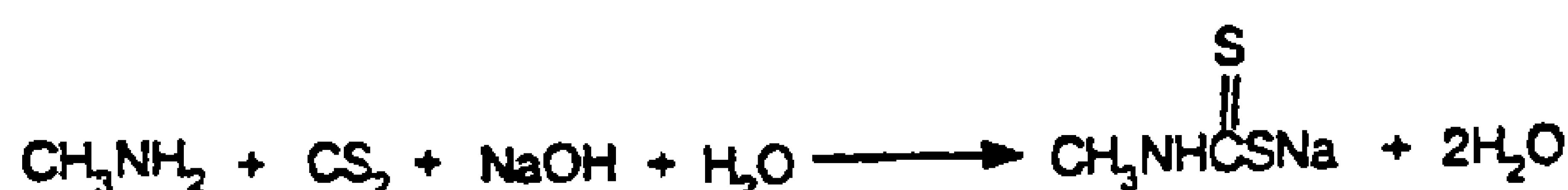
الداي ثيوكاربامات عبارة عن مشتقات حامض الداي ثيو كارباميك.



Metham – Sodium

(Sodium-N-methyl dithiocarbamate)

يجهز بمعاملة الميثيل امين ، كربون داي سلفيد وايدروكسيد الصوديوم.

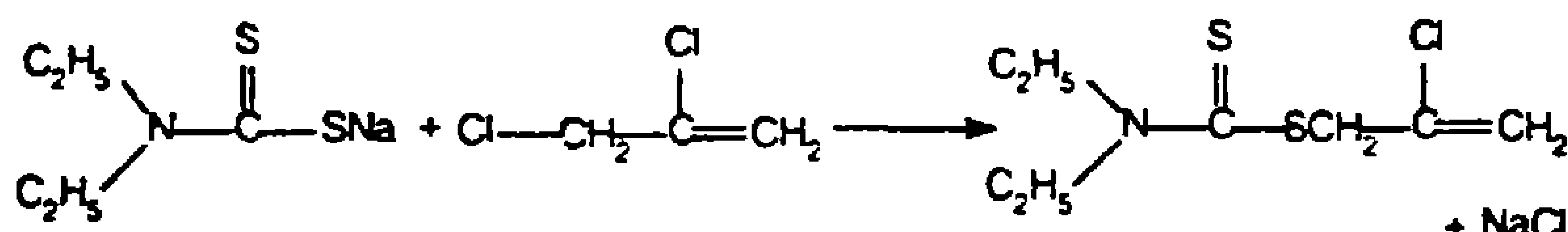


خلال انهيار الميثام ، ميثيل ايزوسيانات يتكون وهذا هو الذي يحدث الفعل البيولوجي.

Sulfallate

(2-chloroallyl diethyl dithiocarbamate)

يجهز بمعاملة صوديوم داي ايثيل داي ثيوكرباماتات مع ٢و٣-دايكلورو بروبين



⚘ الاميدات Amides

Allidochlor (N,N-diallyl-2-chloroacetamide)

يجهز بتفاعل الداي الكيل امين والكلورواسيتيل كلوريد

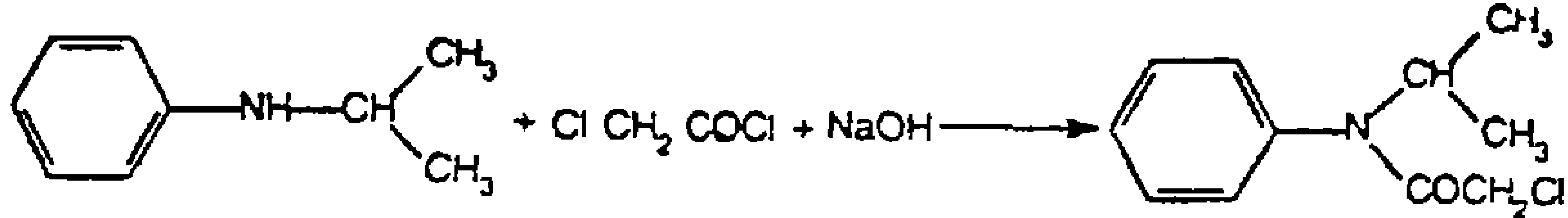




Propachlor

(2-chloro-N-isopropylacetanilide)

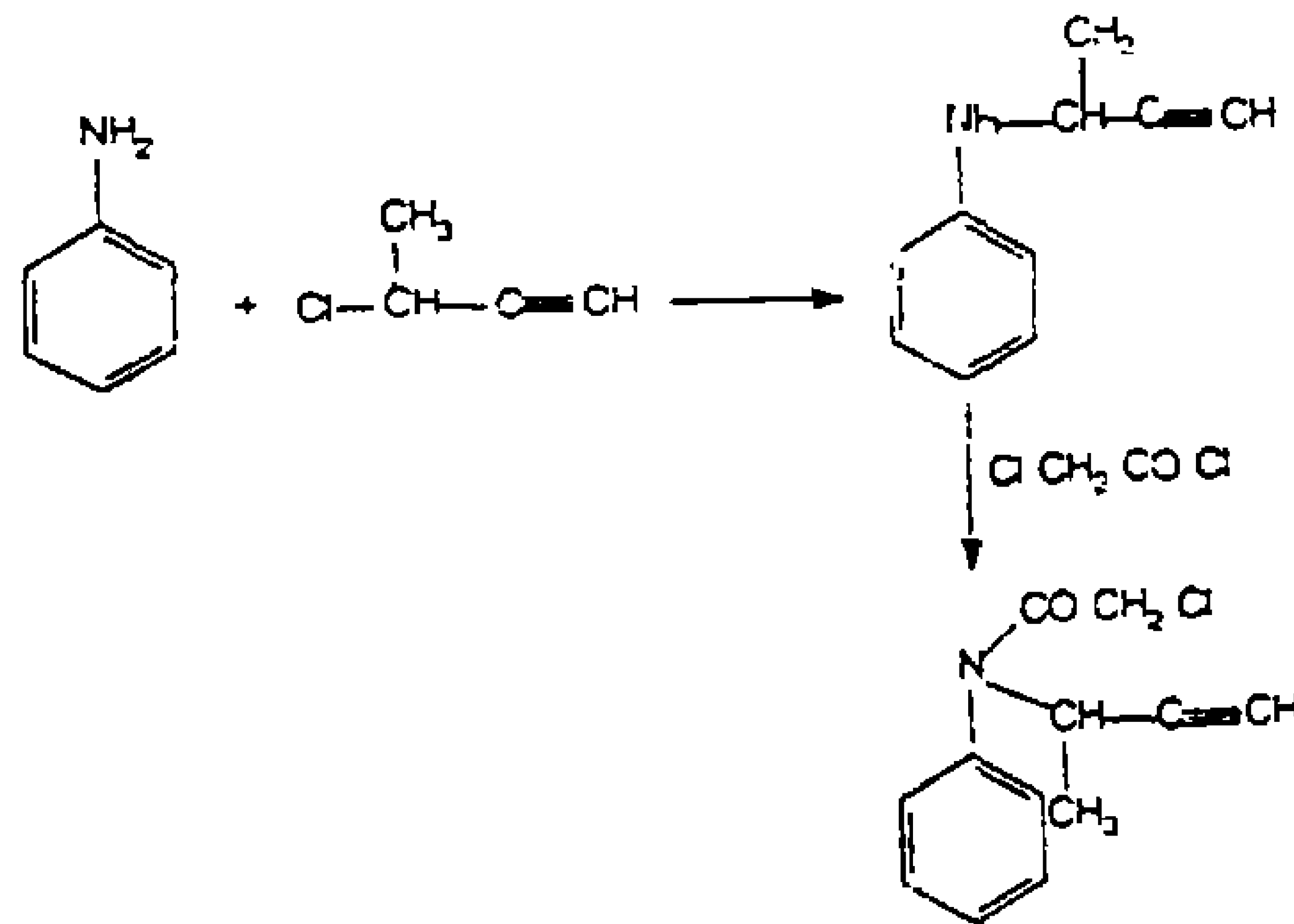
البروباكلور يجهز بمعاملة ن-ايزوبروبيل انيلين مع كلورو اسيتيل كلوريد في وجود ايدروكسيد الصوديوم.



Prynachlor

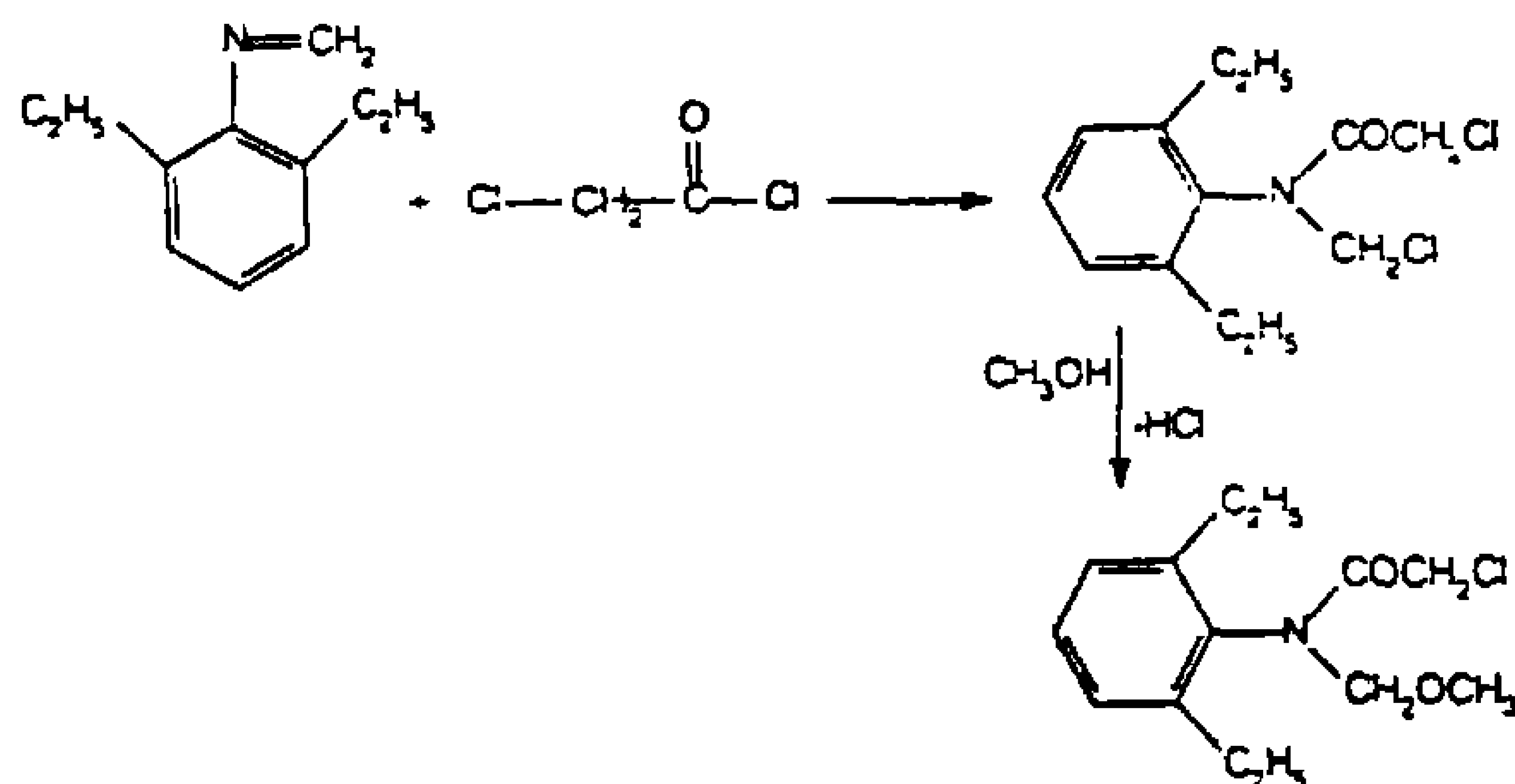
(2-chloro-N-(1-methyl-2-propynyl) acetanilide)

يجهز بمعاملة بيوتينيل كلوريد مع الانيلين للحصول علي ن(١-ميثيل-٢-بروبينيل) انيلين الذي يتفاعل مع الكلور اسيتيل كلوريد للحصول علي برياكلور.



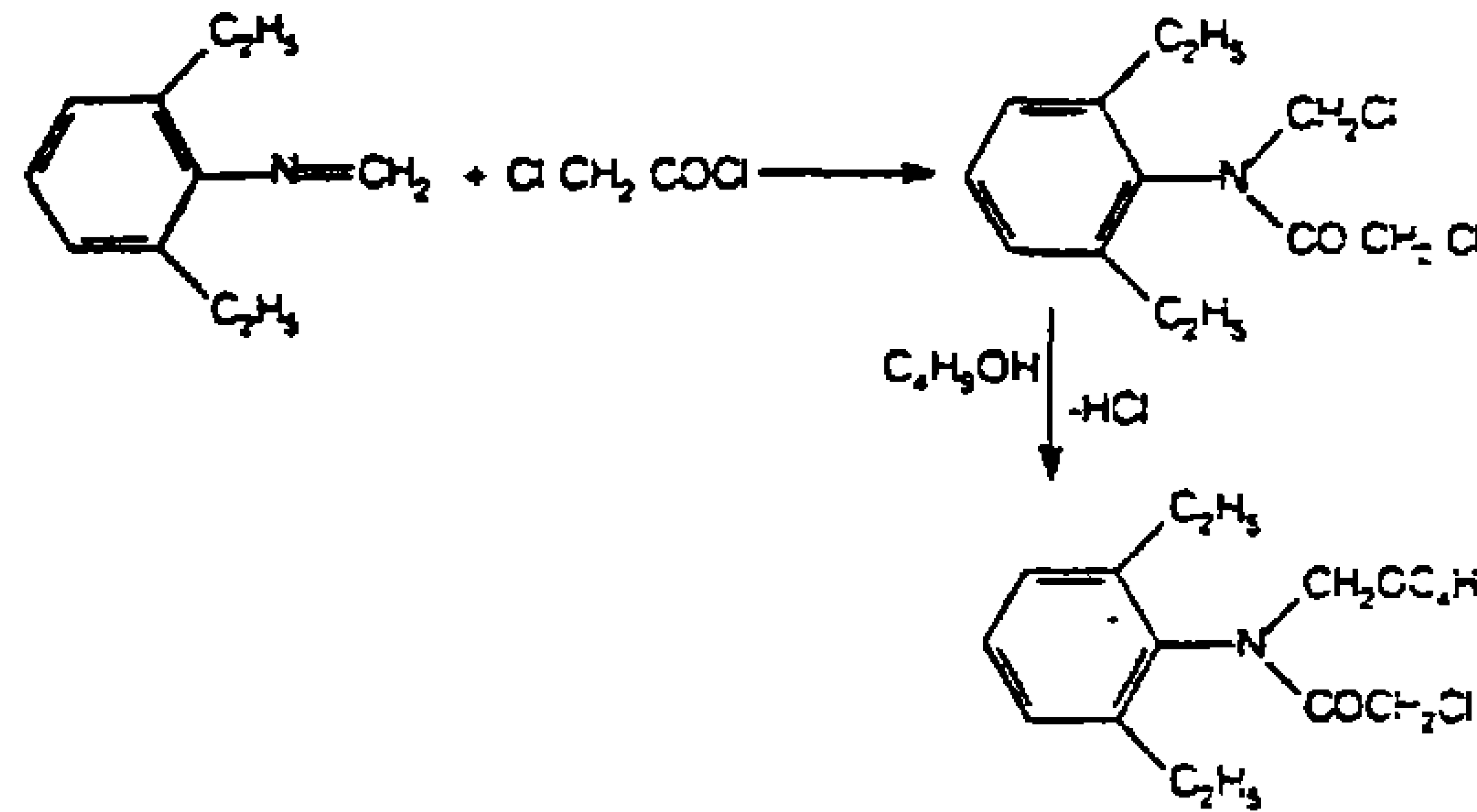
Alachlor (2-chloro-2',6'-diethyl-N-methoxymethylacetanilide)

يجهز الالاكلور من الازوميثان ذو الاحلال عند مجموعة الفينيل بواسطة التفاعل الاول مع الكلورو اسيتيل كلوريد وبعدئذ مع كحول الميثايل



Butachlor (2-chloro-2',6'-diethyl-N-butoxymethyl acetanilide)

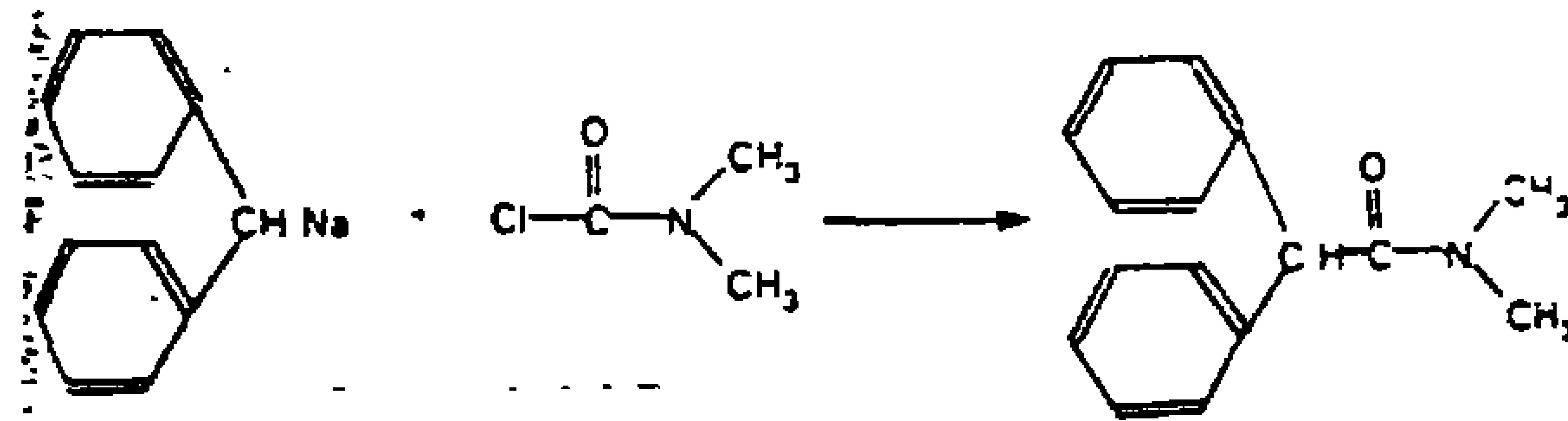
البتاكلور يجهز بمعاملة ازوثين بداية مع الكلورواسيتيل كلوريد ثم مع كحول البيوتيل.



Diphenamid

(N,N-dimethyl-2'2'-diphenyl acetamide)

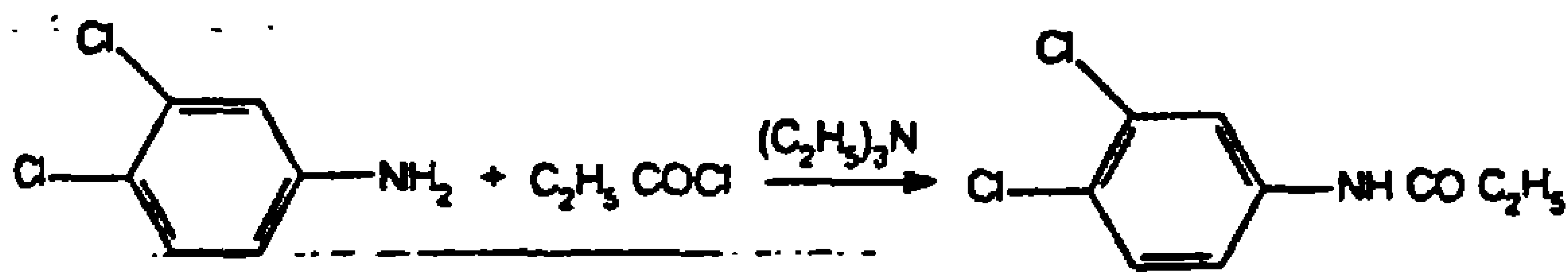
يجهز بتكثيف ملح الصوديوم للداي فينيل ميثان والدايميثيل كرباموويل كلوريد



Propanil

(3'4'-dichlorophenyl propionanilide)

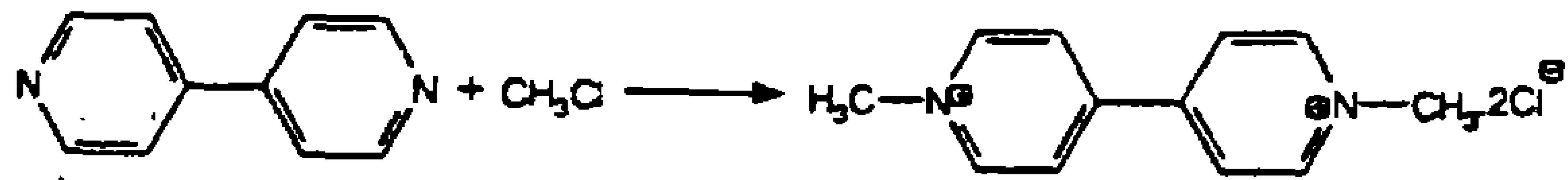
الارز يقاوم المبيد لانه يحلله كيميائيا الي ٣و٤-دايكلورو انيلين. يجهز بمعاملة ٣و٤-دايكلوروانيلين مع بروبيونيل كلوريد في وجود تراي اثيل امين



Bipyridylium herbicide مبيدات الحشائش من مجموعة

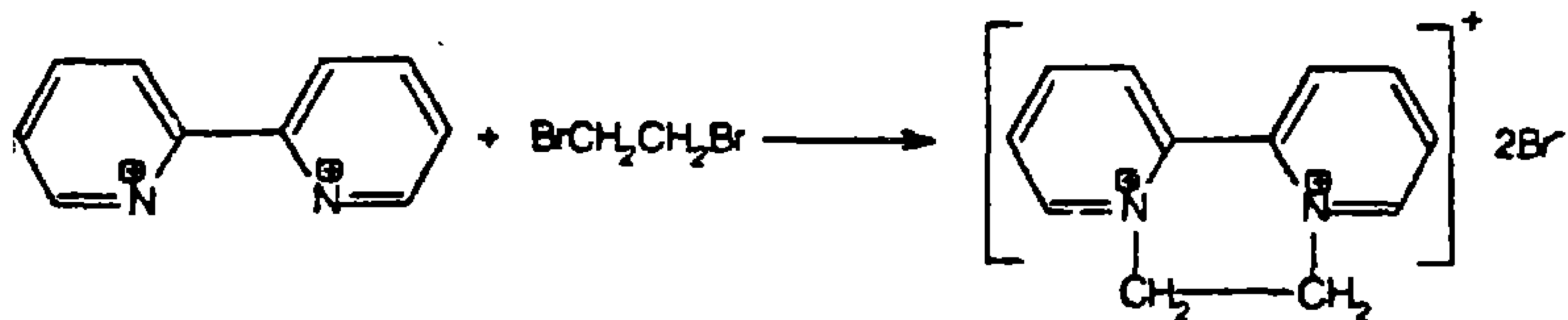
Paraquat (1,1,Dimethyl-4,4, dipyridybium chloride).

يخلق البار اكوات بمعاملة ٤و٤-دايبريديل مع كلوريد الميثيل علي درجة حرارة عالية وضغط عالي.



Diquat (1,1,ethylene-2,3-dipyridybium bromide)

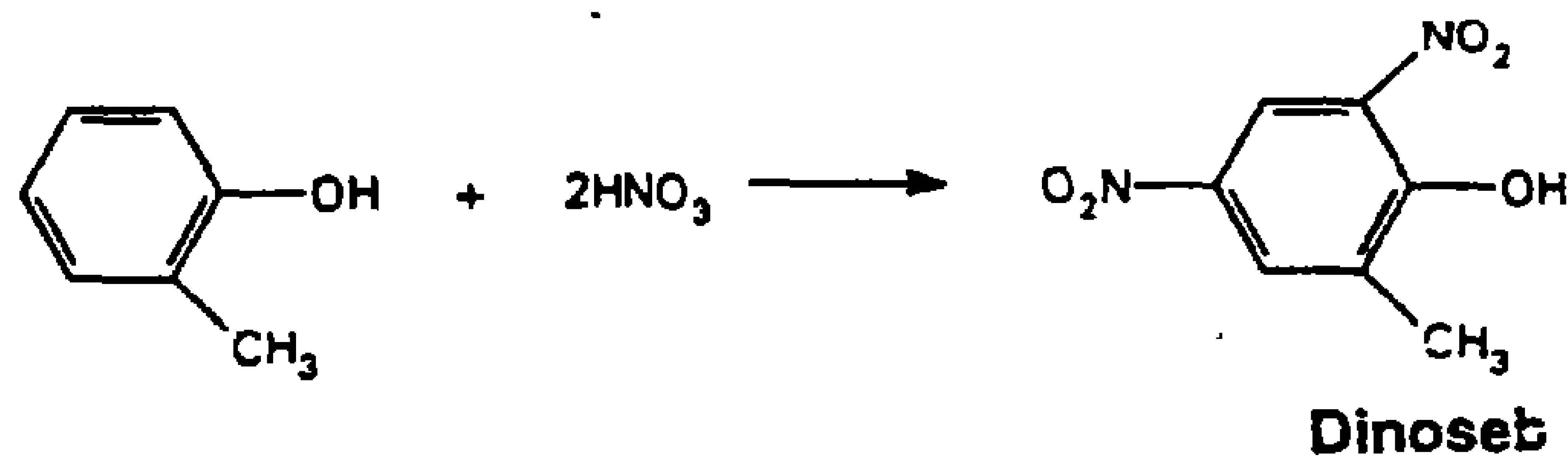
يجهز الدايكلوات بتفاعل ٢و٢-دايبريديل مع ١و٢-داي بروموايثان



Dintrophenols

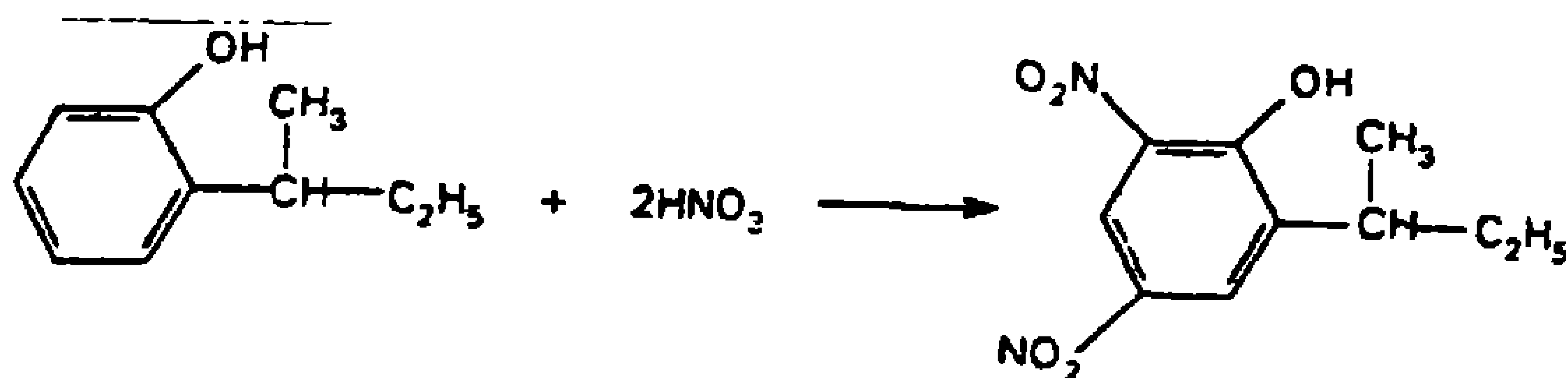
DNOC (2,4-Dinitro-6-methylphenol)

ينتج DNOC بالنترتة المباشرة للاورثوكريزول مع مخلوط نتراتي علي درجة حرارة منخفضة



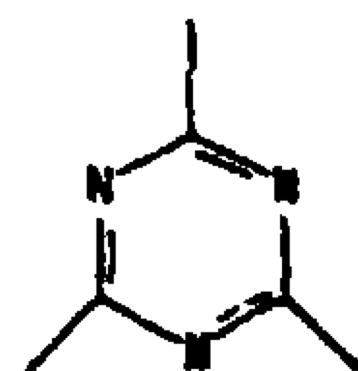
Dinoseb (2,4-dinitro-6-sec-butyl phenol)

يجهز الدينوسيب بالنترتة المباشرة للمركب ٢-Sec-بيوتيل فينول مع حامض النتريك في فينول مع حامض النتريك في وجود حامض الكبريتيك



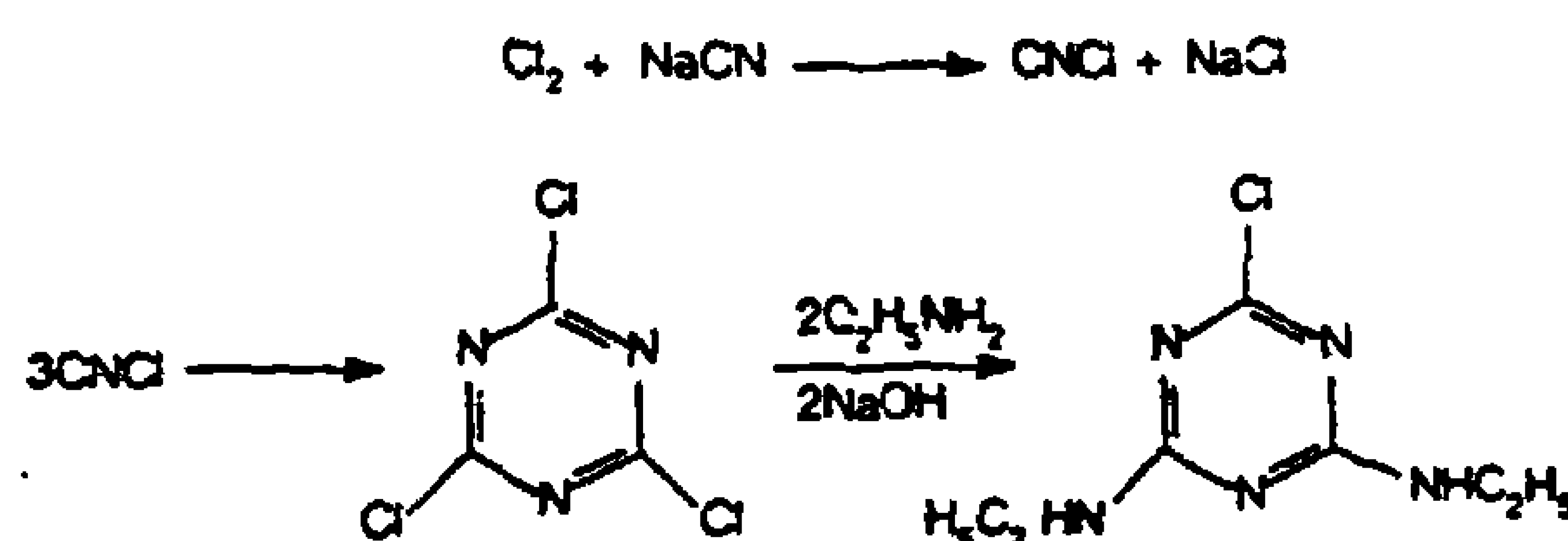
Triazines الترايازينات

الترايازينات عبارة عن مركبات حلقية سداسية تحتوي على ثلاثة حلقات نتروجينية غير متجانسة الحلقات (التسمية tri تعني ثلاثة والازين تعني التي تحتوي على النتروجين). النواة الاساسية للترايازين موضحة في الشكل.



Simazine (2-chloro-4,6—bis (ethyl amino)-s-triazine)

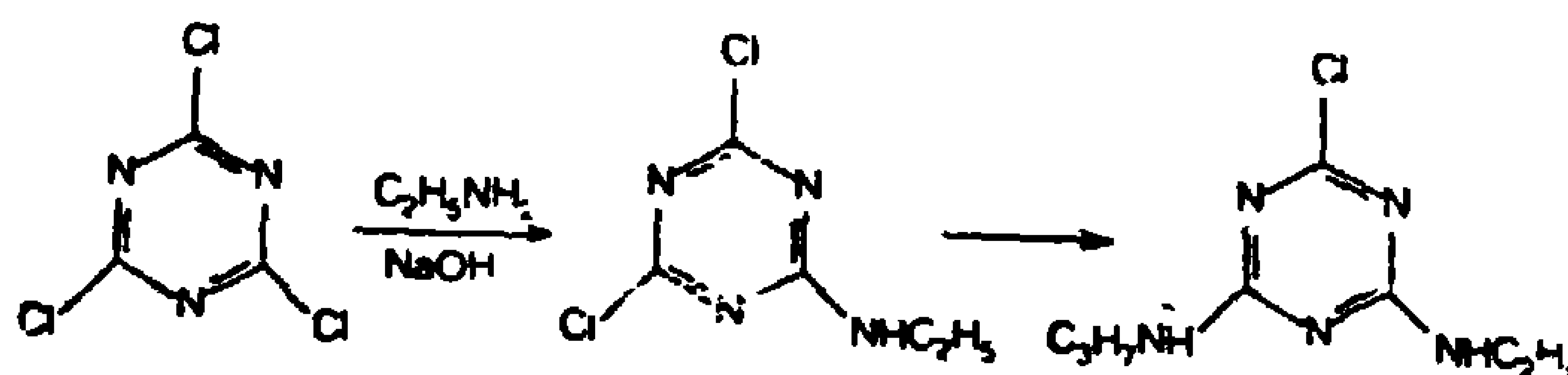
يجهز السيمازين بتفاعل كلوريد سيانوريك مع الاثيل امين والصودا الكاوية في وسط مائي او في المذيبات العضوية.



Atrazine

(2-chloro-4-(ethylamino)-6-(isopropylamino)-s-triazine)

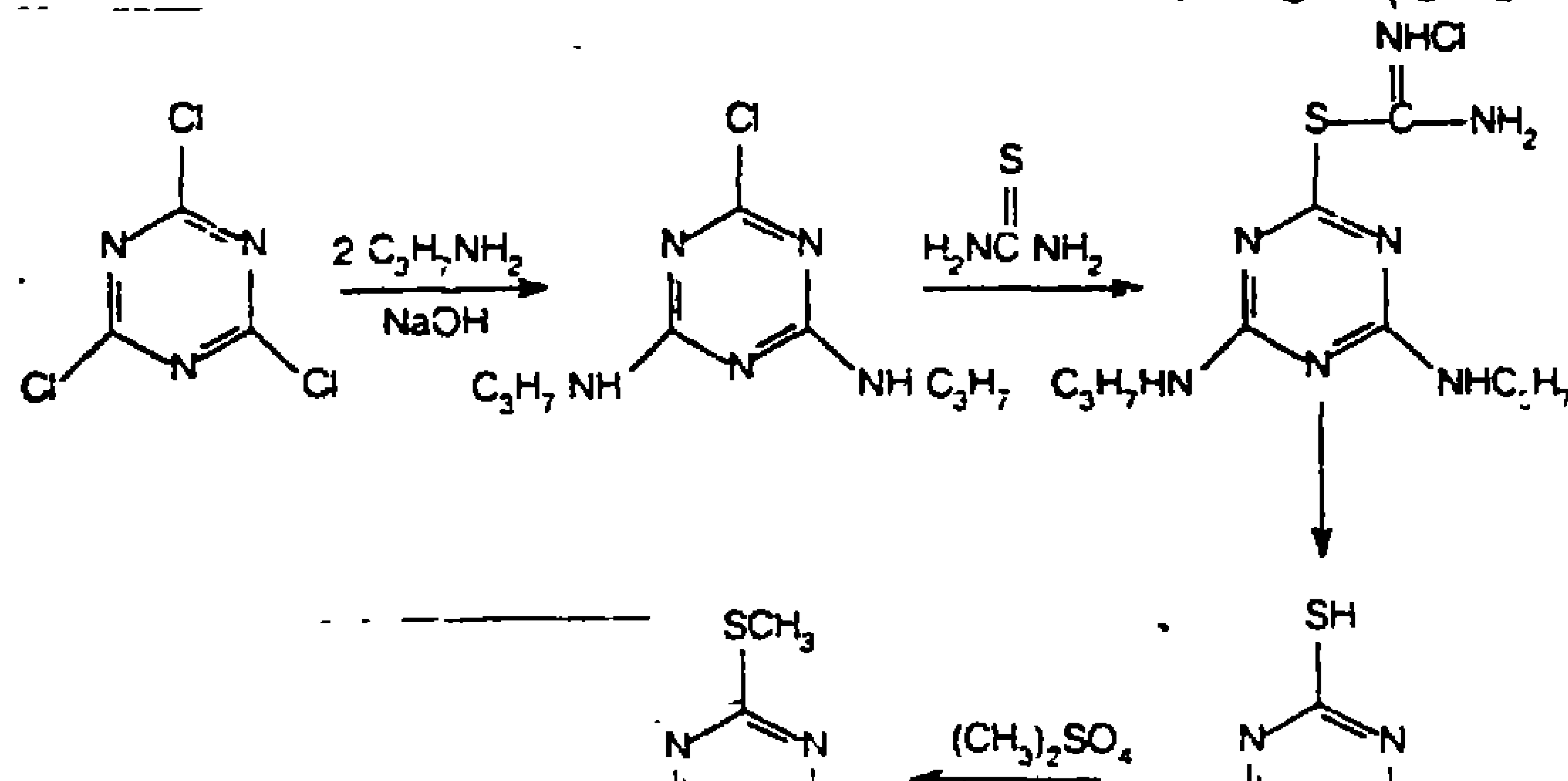
يجهز الاترازين بمعاملة كلوريد سيانوريك مع الاثيل امين والصودا الكاوية ةالتي تنتج ٢و٤-دايكلورو-٦-اثيل امين-اس-ترايازين ثم تفاعل اضافي مع جزئ الايزوبروبيل امين والصودا الكاوية بما يعطي الاترازين



Prometryne

(2,4- bis (isopropylamine)-6-(methylthio)-s-triazine)

يجهز البرومترين بتفاعل ٢-كلورو-٤و٦-بيس (ايزوبروبيل امينو) -s- ترايازين مع صوديوم ميركابتيد.



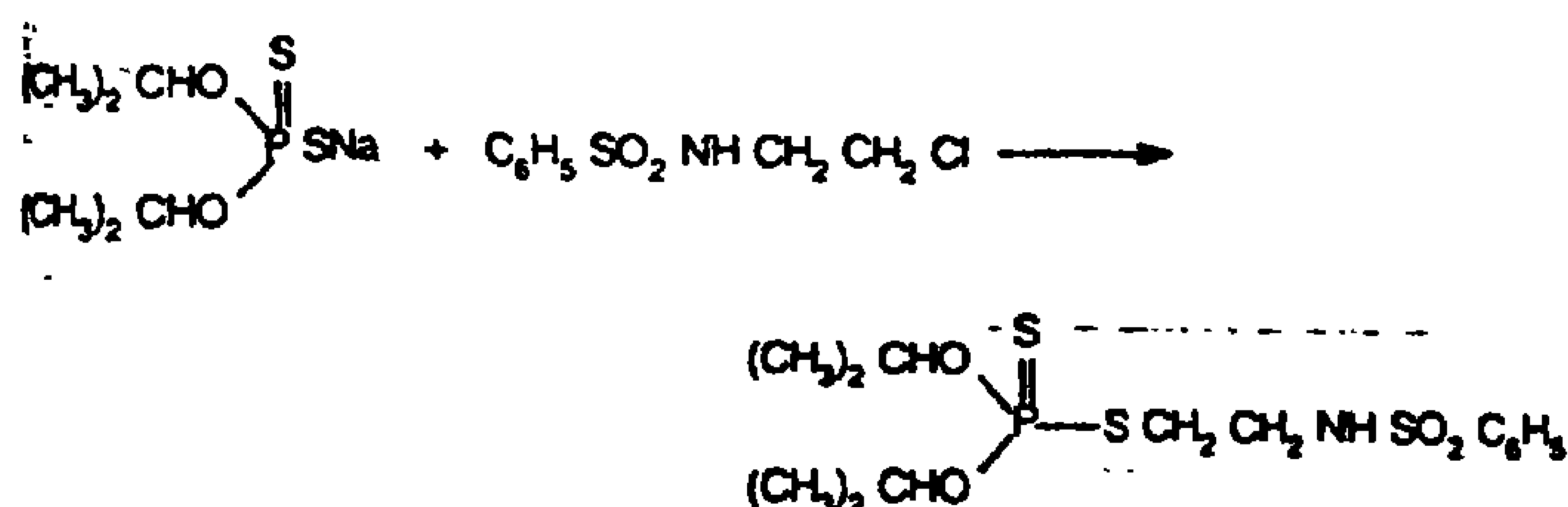
Organophosphorous compounds المركبات الفوسفورية العضوية

هناك مدي واسع من الانواع المختلفة من المركبات الفوسفورية العضوية والتي اظهرت صفات ابادية ضد الحشائش. من اهم المجموعات الرئيسية الفوسفوروثيولات والفوسفورو اميدات والفوسفونات.

☒ **Phosphorothiolates الفوسفوروثيولات**

- **Bensulide** (O,O-disopropyl-s-(2-phenyl sulfonylamino) ethyl phosphorodi-thioate)

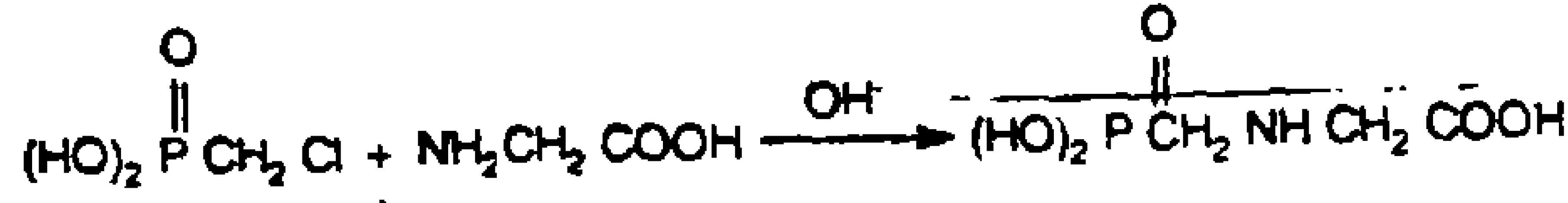
يجهز بنسيوليد بتكثيف صوديوم-اوكسي-اوكسي-داي ايزوبروبيل فوسفوروداثيوات مع ن-(٢-كلورو اثيل) بنزين سلفون اميد.



☒ الفوسفونات Phosphonates

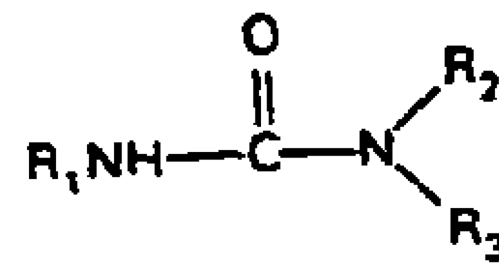
- **Glyphosate** (N-phosphonomethyl glycine)

يحضر من الجلايسين وحامض كلورو ميثيل فوسفونيك



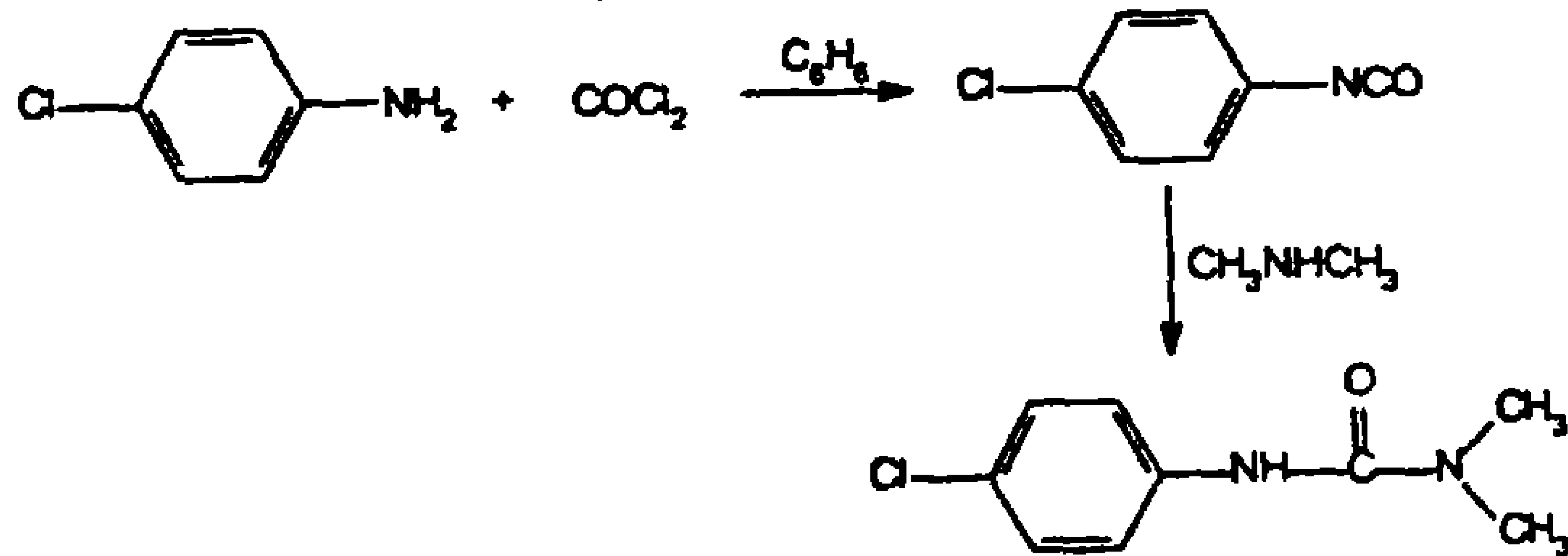
اليوريا الاحلالية Substituted ureas

اليوريا لها التركيب العام التالي.



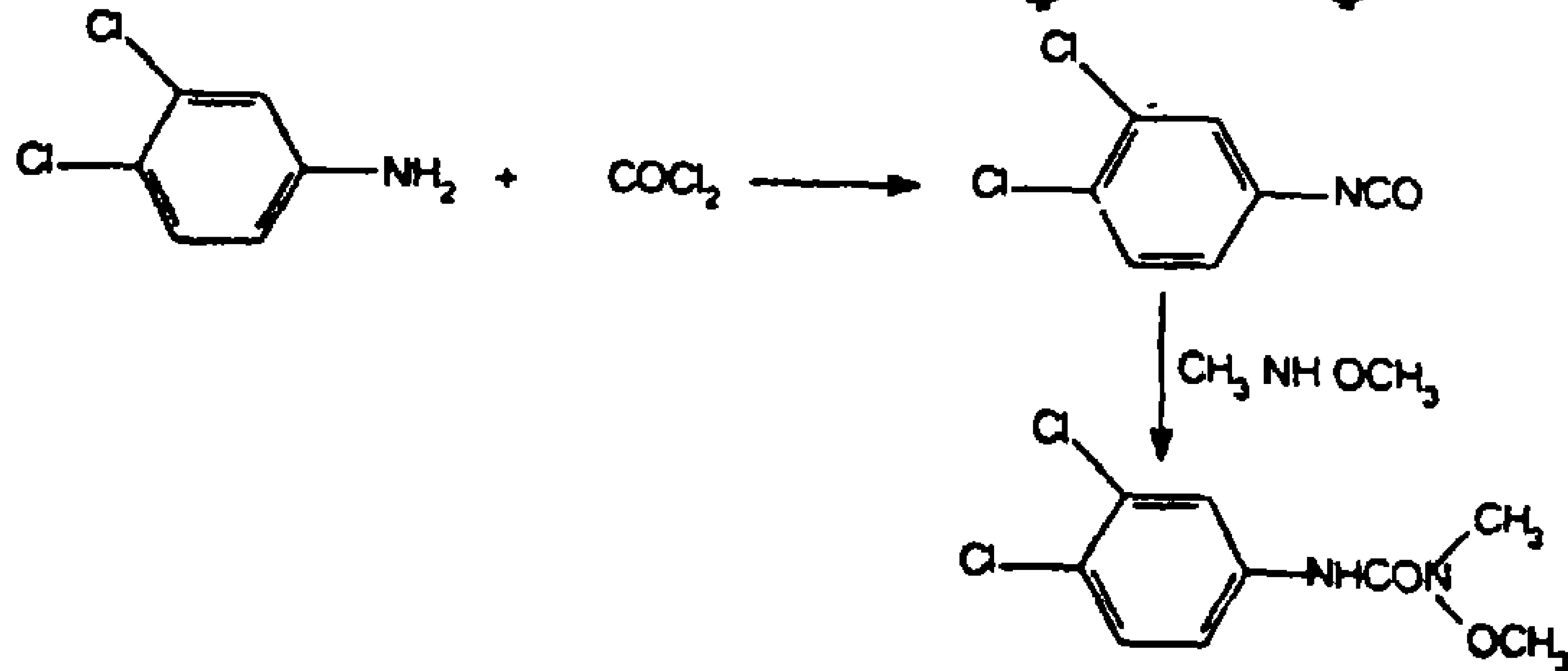
R1 تمثل شق غير هالوجيني او هالوجيني للايدروكربون العطري اما R2 , R3 تمثل مجاميع الكيل.

Monuron (N,N-dimethyl N'(p-chlorophenyl) urea)



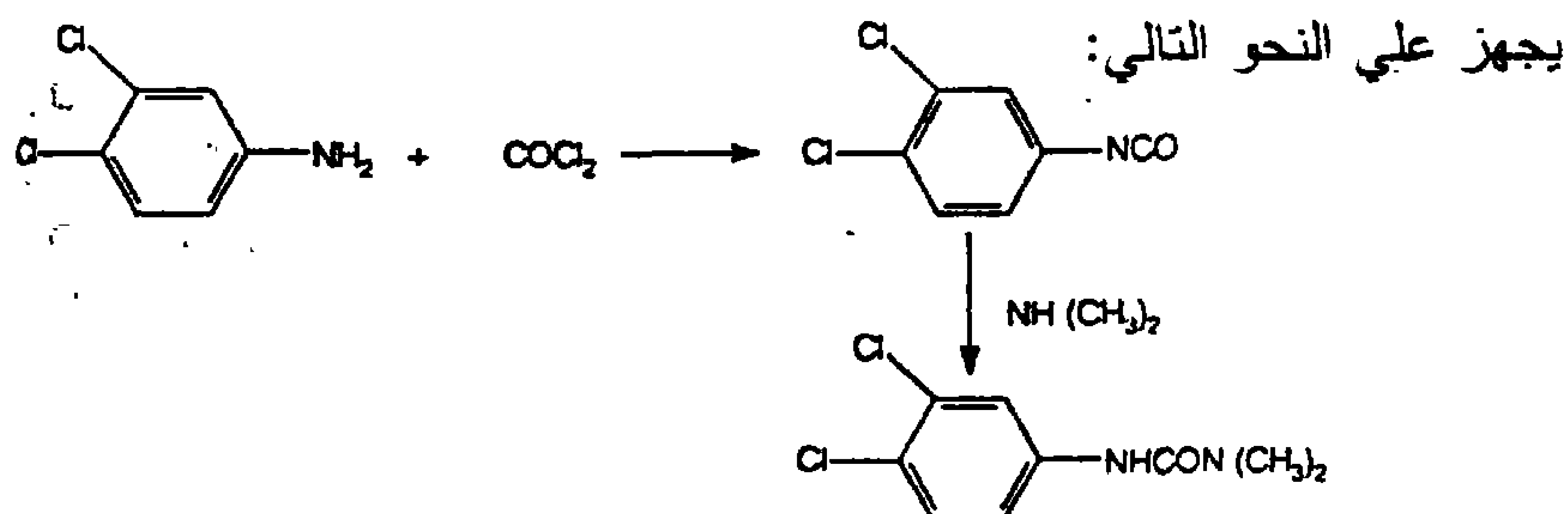
Linuron (3(3,4-dichlorophenyl)-1-methoxy-1-methyl urea)

يجهز اللينورون علي النحو التالي:

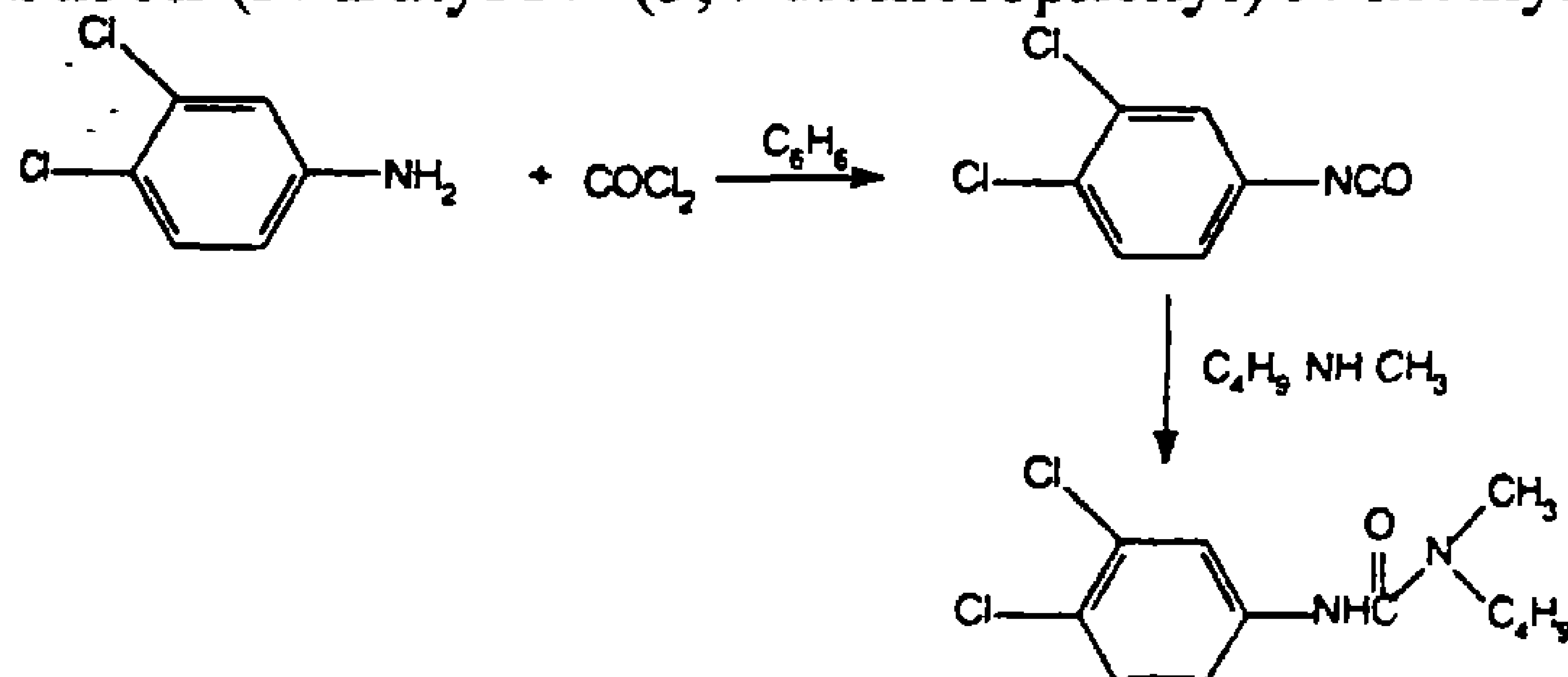


Diuron (3-3,4-dichlorophenyl) 1,1-dimethyl urea)

يجهز علي النحو التالي:

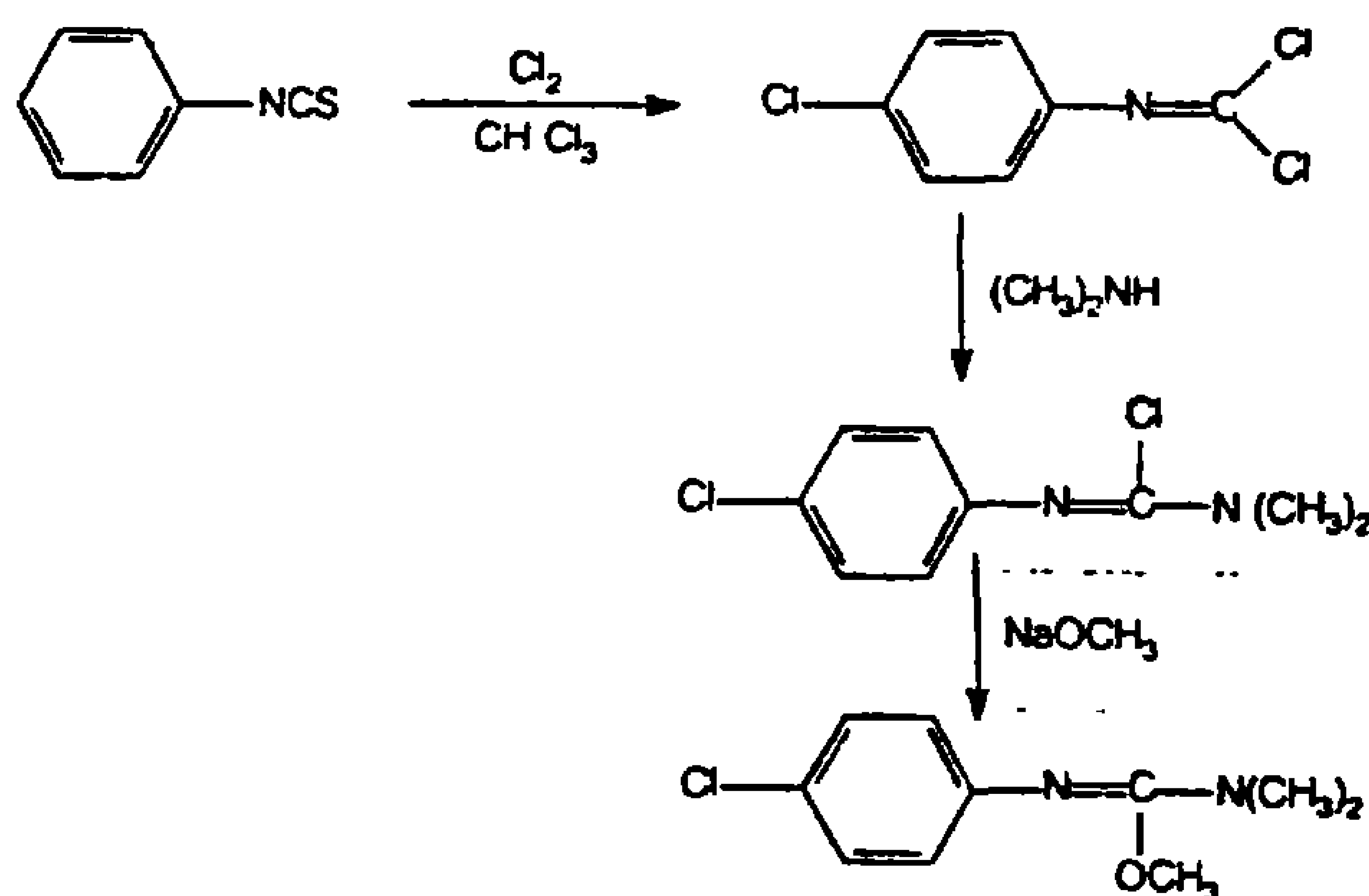


Neburon (N-Butyl N'-(3,4-dichlorophenyl) N-methyl urea)



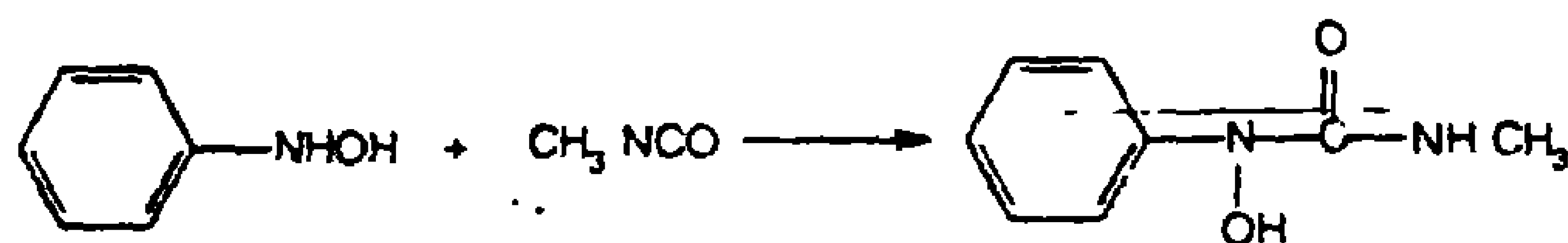
Trimeturon (N-(4-chlorophenyl) O,N,3-trimethylisourea)

يجهز تراي اميتورون بكلورة الفينيل ايزوسيانات في الكلوروفورم للحصول علي بارا-كلوروفينيل كاربونيوم ايدويل داي كلوريد والذي يتفاعل مع الداي ميثيل امين للحصول علي بارا-كلوروفينيل امينو كلوروكربونيك اسيد دايميثيل اميد. هذا يعامل مع صوديوم ميثوكسيد في البنزين لانتاج التراميثورون.



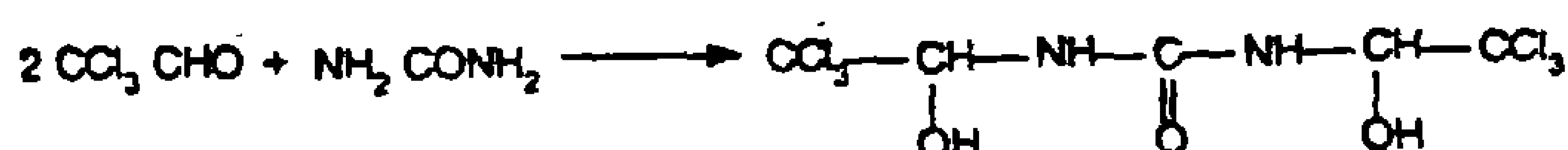
Meturin (1-phenyl-1-hydroxy-3 methyl urea)

يحضر الميتيورين بتفاعل فينيل هيدروكيل امين مع ميثيل ايزوسيانات



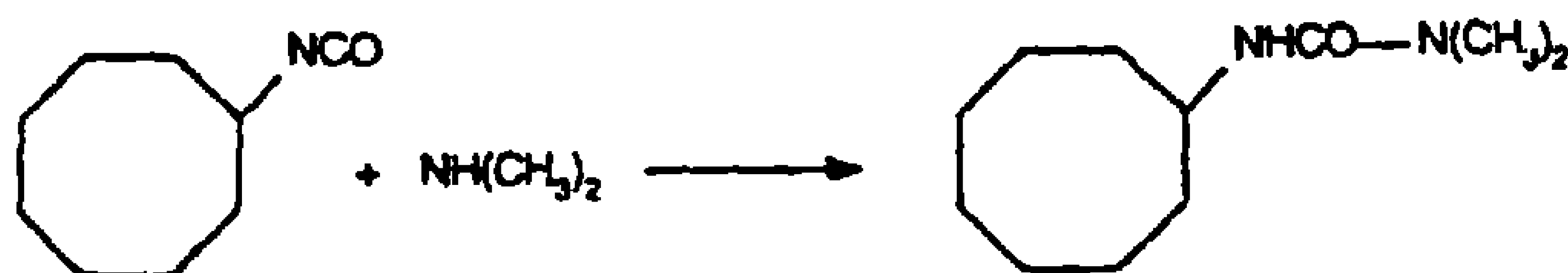
Dichloral urea (N,N-di-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl) urea)

يحضر دايكلورول بتكثيف الكلورال واليوريا في وجود حامض الايدروكلوريك



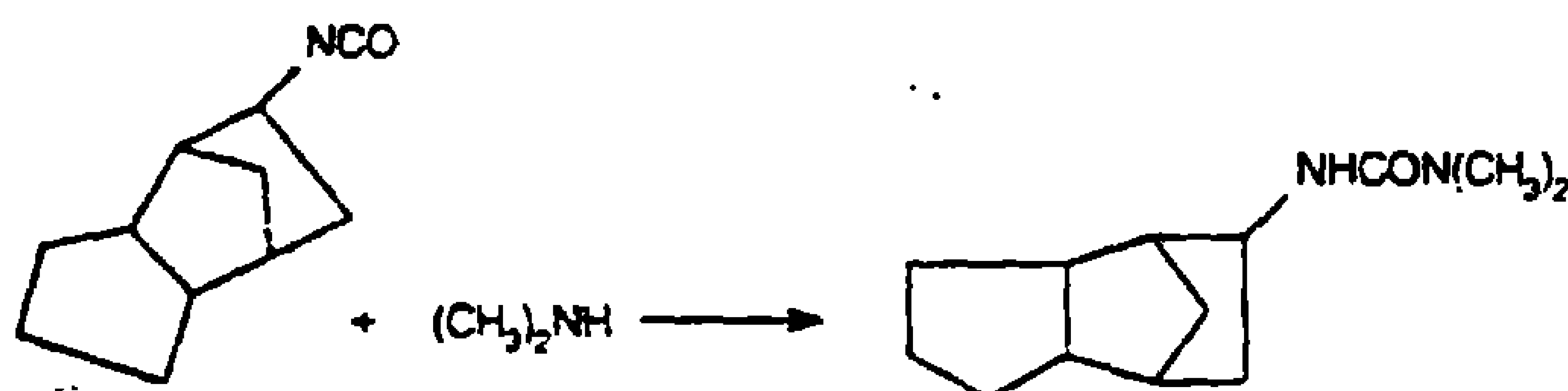
Cycluron (3-cyclooctyl- 1,1 dimethyl urea)

يجهز السيكلورون بمعاملة سيكلو اوكتيل ايزوسيانات مع الدايميثيل امين



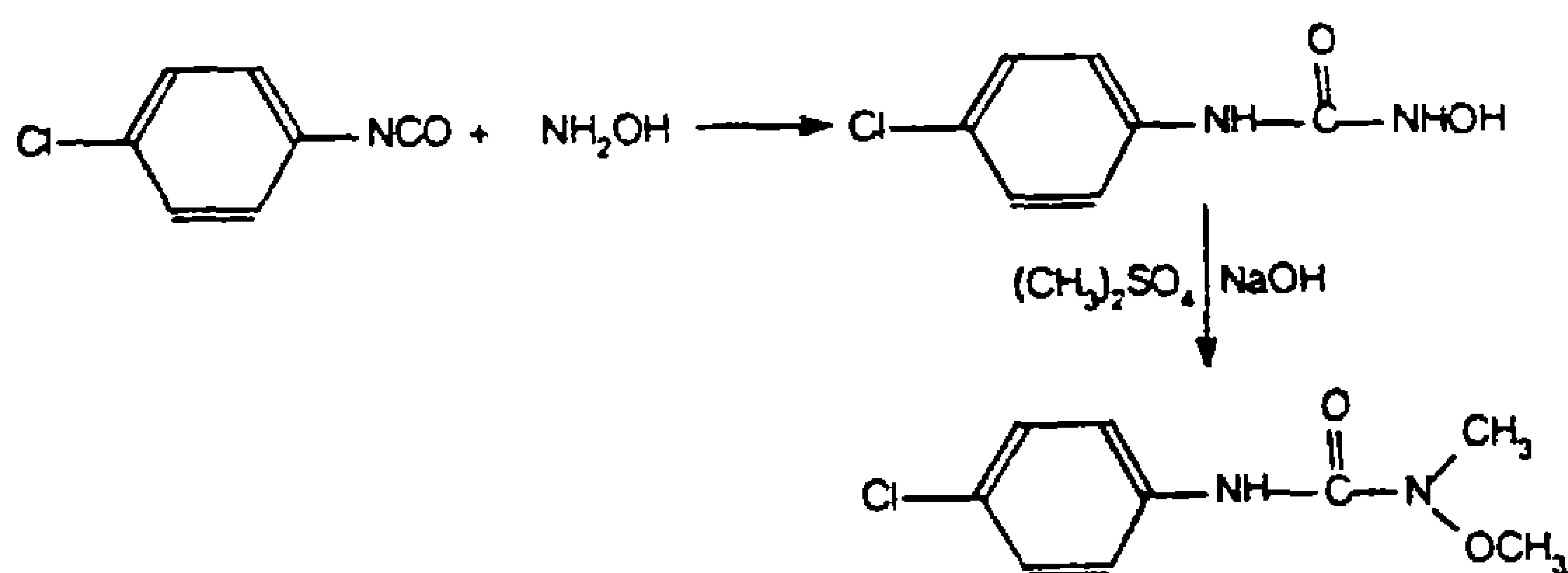
Noruron (3-(hexahydro-4,7-methanoindan-5-yl) 1,1-dimethyl urea)

نوريورون يجهز بتكثيف تتراهيدرو بنتا داينيل مع دايميل امين



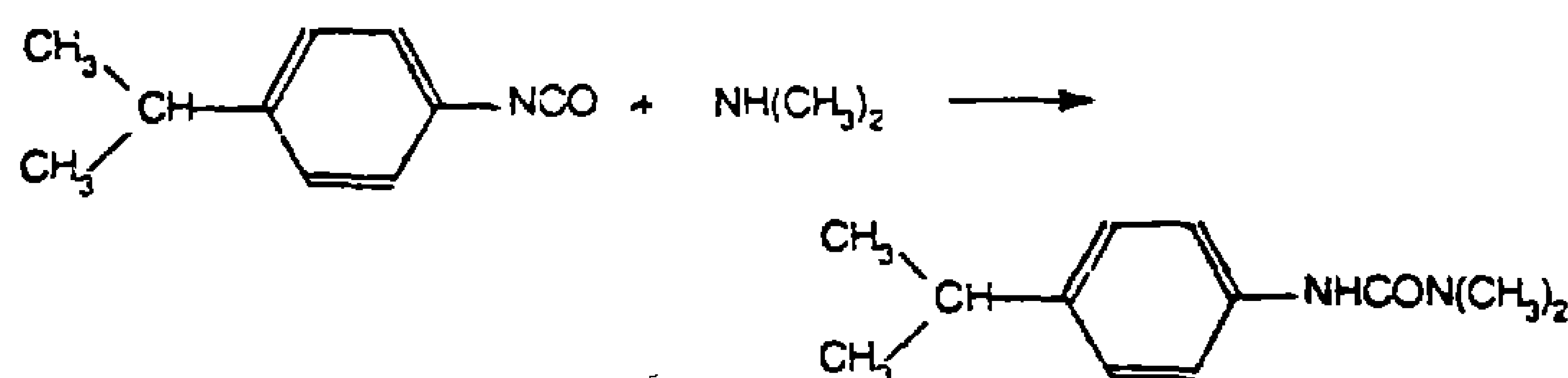
Monolinuron (3-(4-chlorophenyl)-1-methoxy-1-methyl urea)

يحضر المونولينيرون بمعاملة اريل ايزوسيانات والهيدروكسيل امين للحصول علي ٣-اريل-١-هيدروكسي يوريا والذي يعامل عندئذ مع دايميثيل سلفات.



Isroproturon (3,(4-isopropylphenyl)1,1-dimethyl urea).

يجهز علي النحو التالي:

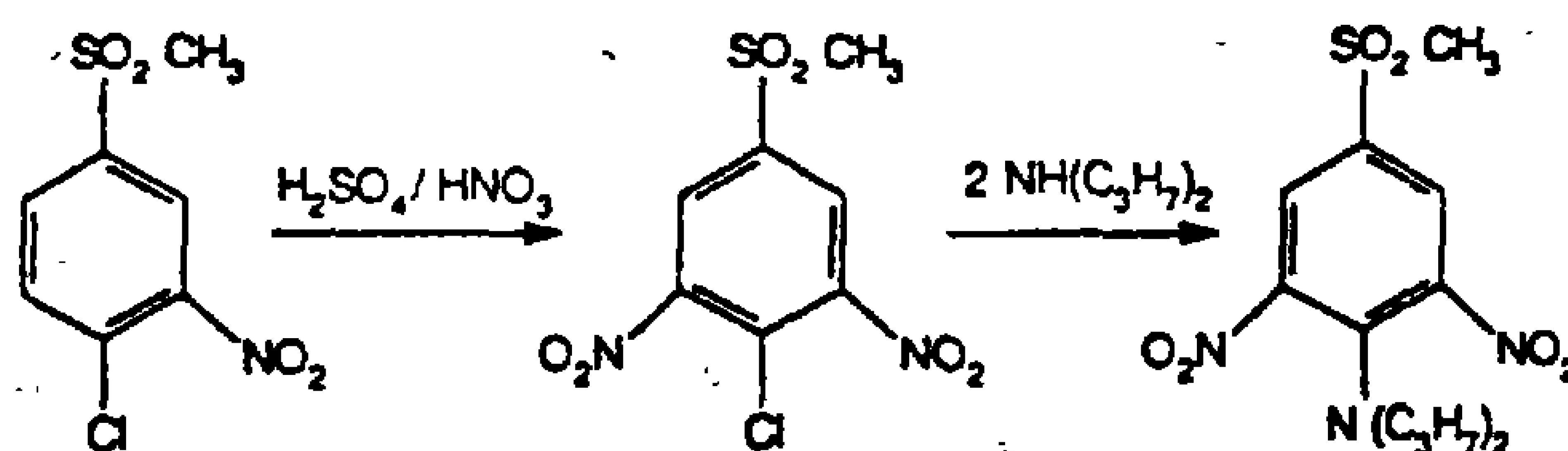


دانيترو انيلينات Dinitroanilines

Nitralin

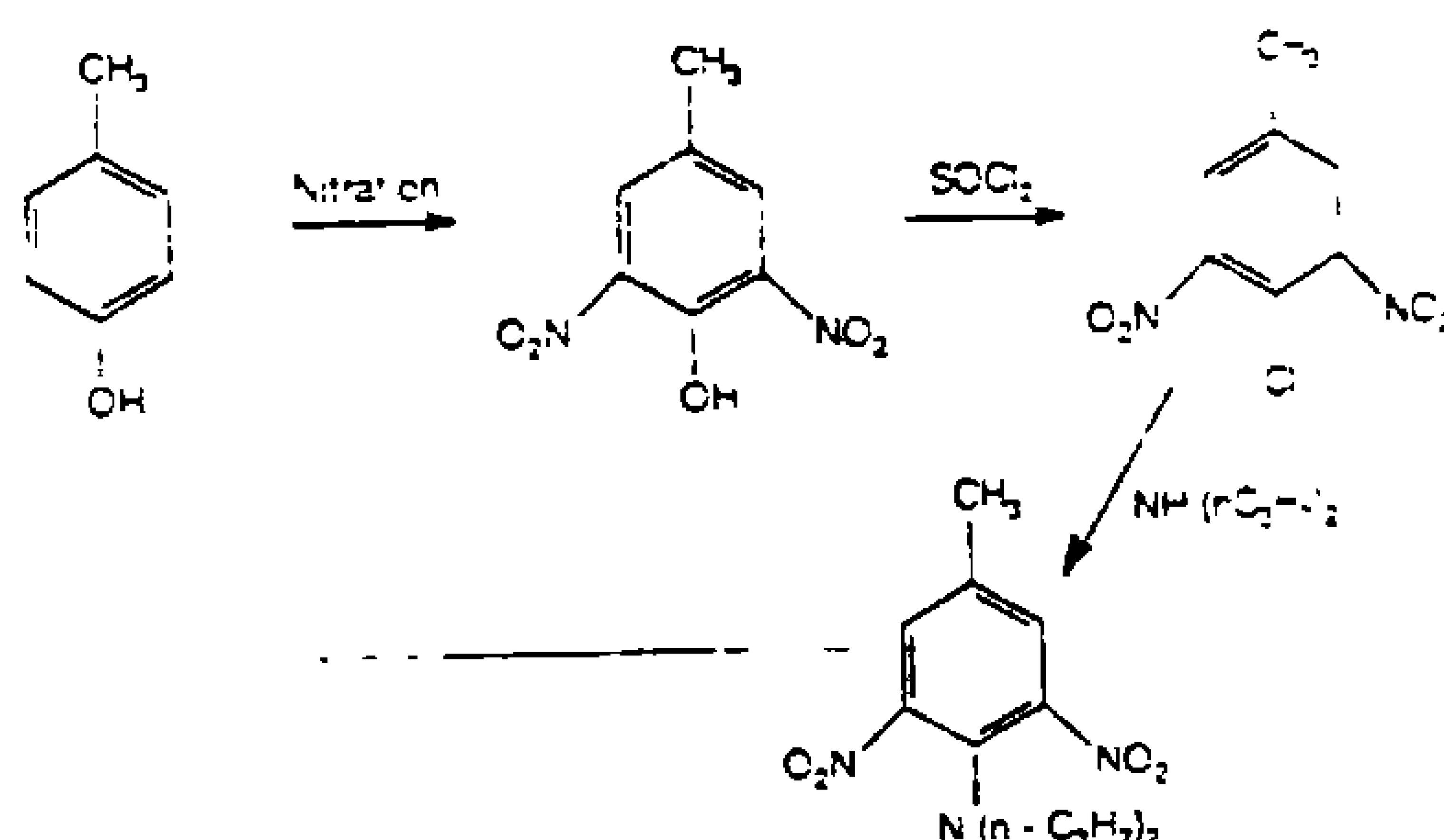
(2,6-dinitro 4-methyl sulphonyl N,N-dipropylaniline)

يحضر النيترالين بواسطة نترتة لمركب ٤-كلوروفينيل ميثيل سلفون وتفاعل ازدواج للمركب ٤-كلورو-٣و٥-داينتروفينيل ميثيل سلفون المتحصل عليه مع الداي بروبيل.



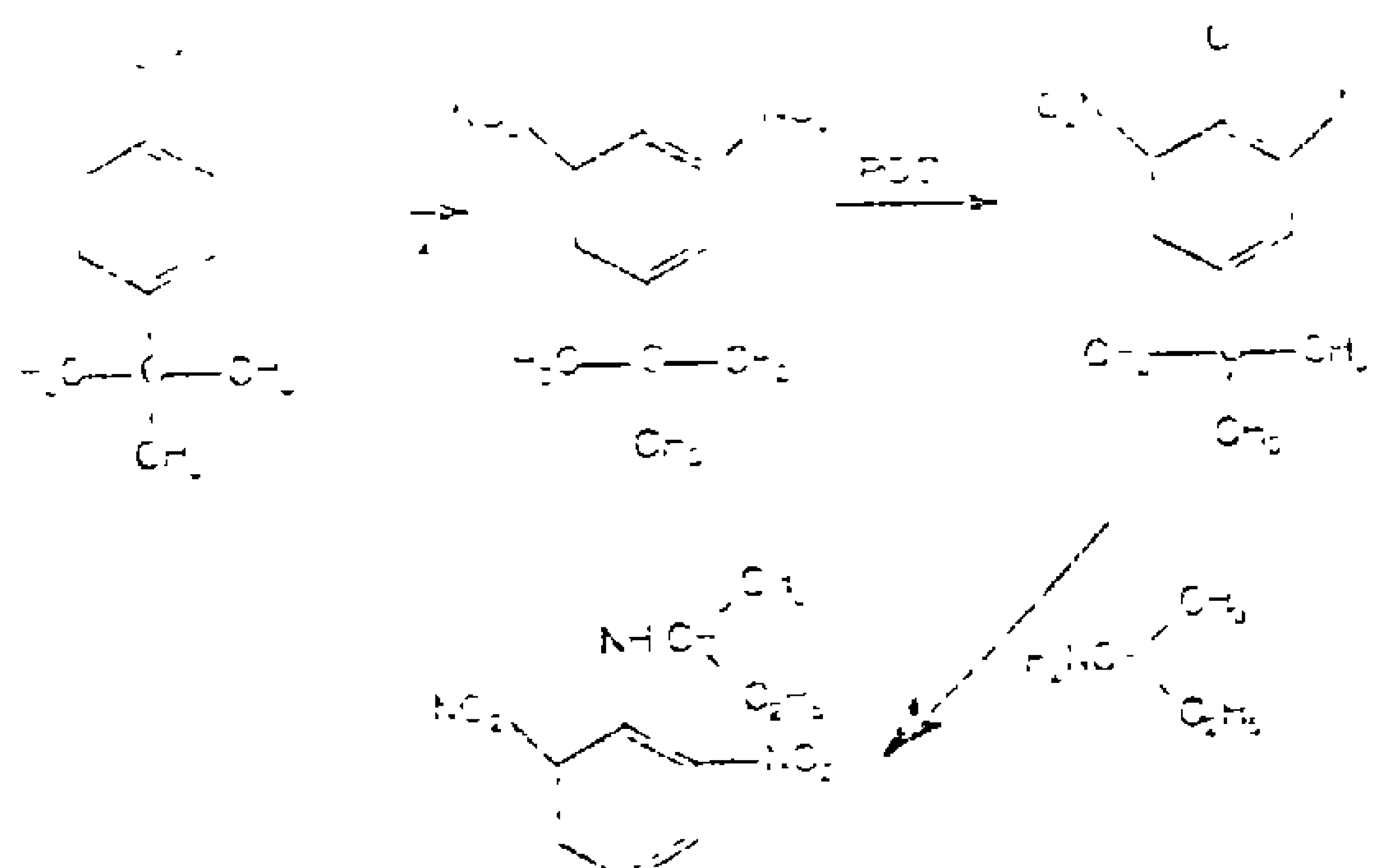
Dipropalin (N,N-di-n-propyl-2,6-dinitro-4-methyl aniline)

يجهز دايبروبالين بتحويل بارا-كريزول الي دانيتروكريزول والذي يعامل مع ثيونيل كلوريد. ٤-كلورو-٣و٥-دانيتروتولوين المتحصل عليه والذي يتفاعل مع داي-ن-بروبيل امين للحصول علي الدايبروبالين.



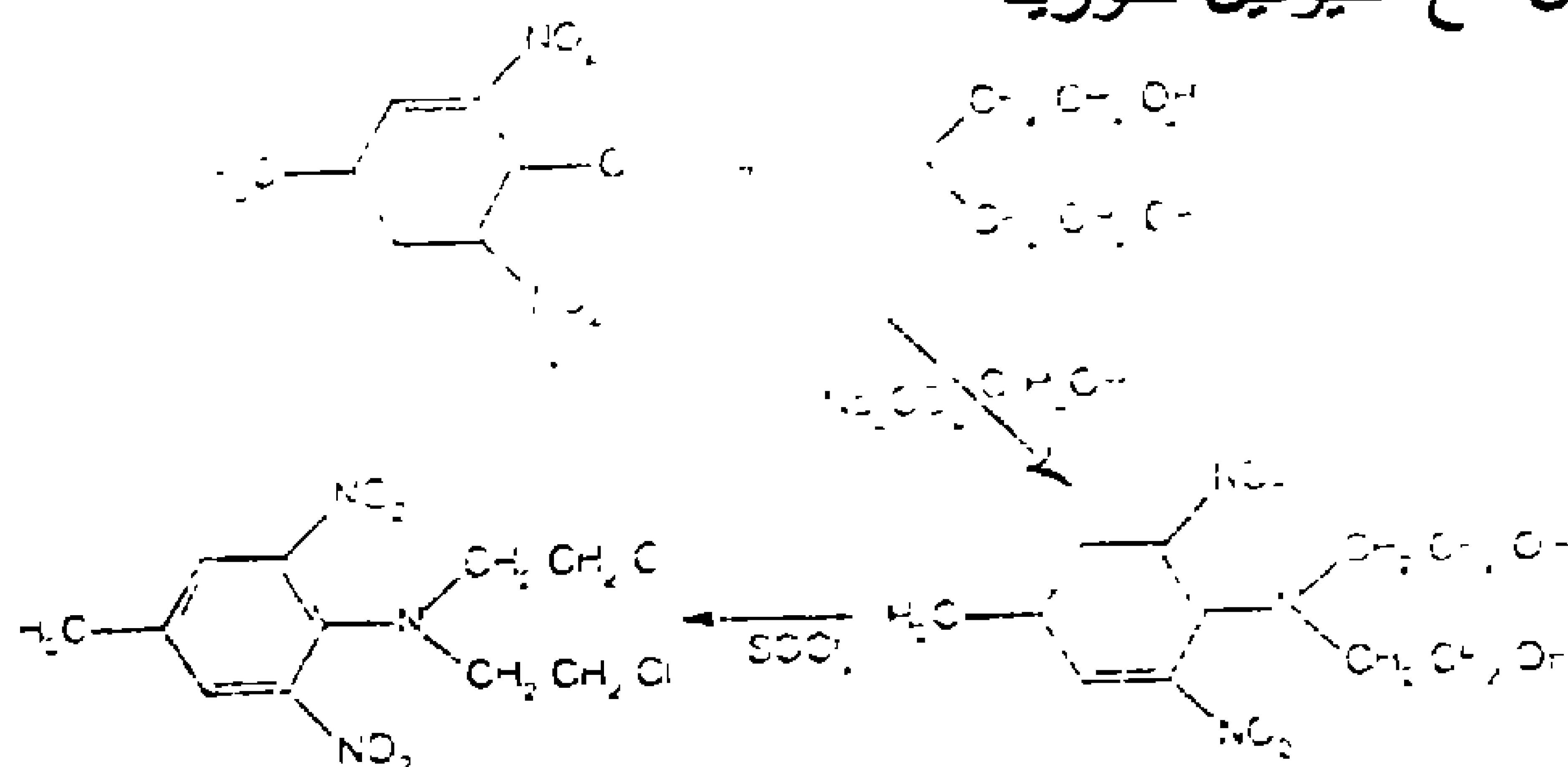
Butralin (N-sec-butyl-4-t-butyl 2,6-dinitroaniline)

يحضر البيوترالين بنترتة ٤-t-بيوتيل فينيل مع مخلوط من حمض النتريك وحمض الكبريتيك للحصول علي ٤-t-بيوتايل-٢و-٦دانيتروفينول. يتفاعل الداي نيتروفينول مع اوكسي كلوريد الفوسفور للحصول علي ١-t-بيوتيل -٤-كلورو-٢-داي نيتروبنزين. تفاعل الاخير مع sec- بيوتيل امين للحصول علي البيوترالين.



Chlorinidin (N,N-bis(2-chloroethyl)-4-methyl-2.6-dinitroailine)

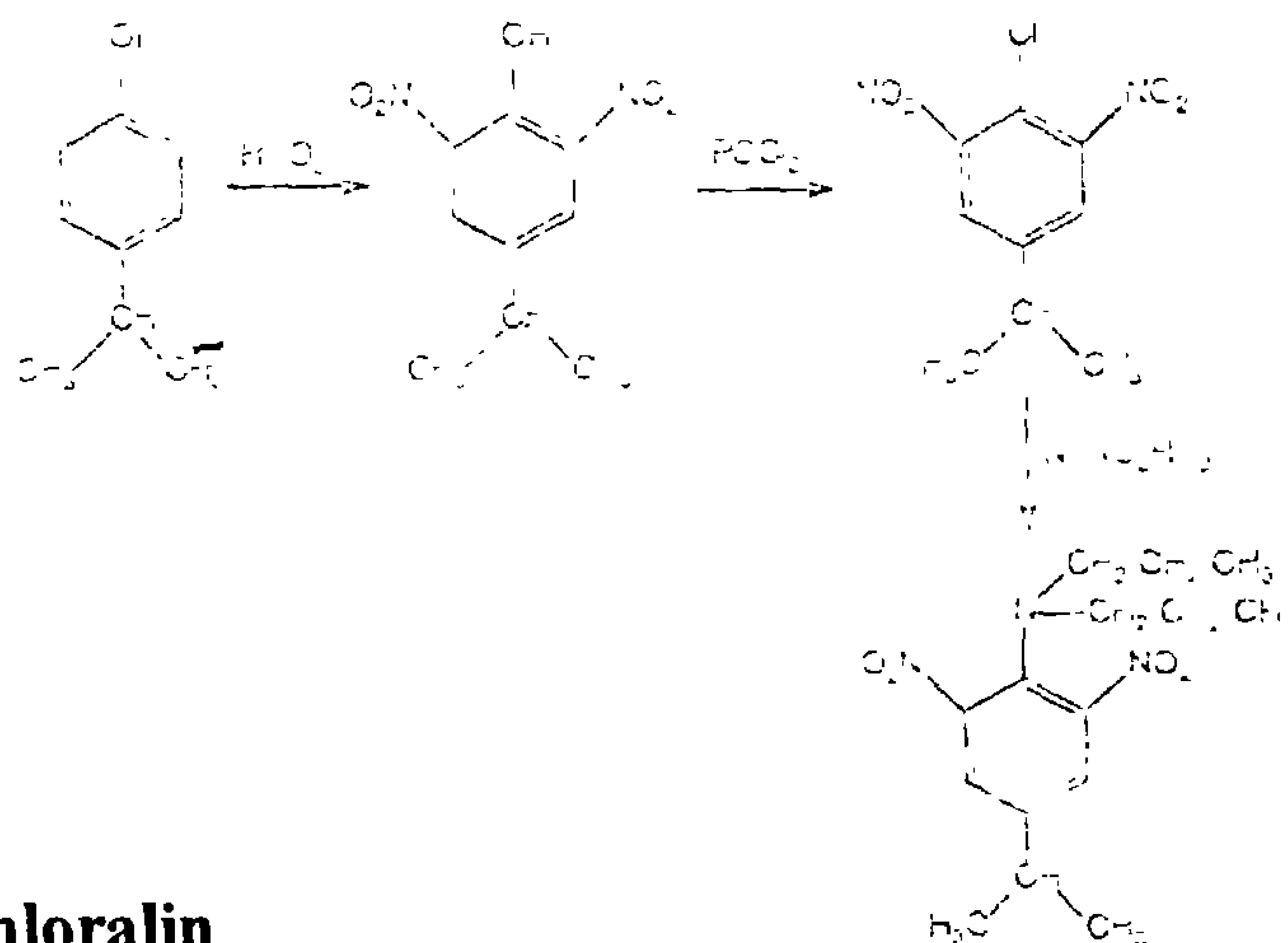
يجهز الكلورونيدين بمعاملة ٤-كلورو-٣و٥-داينتروتولوين مع داي ايثانول امين والمركب الناتج يعامل مع الثيونيل كلوريد



Isopropalin

(4-isopropyl-2,6-dinitro-N,N-dipropylaniline)

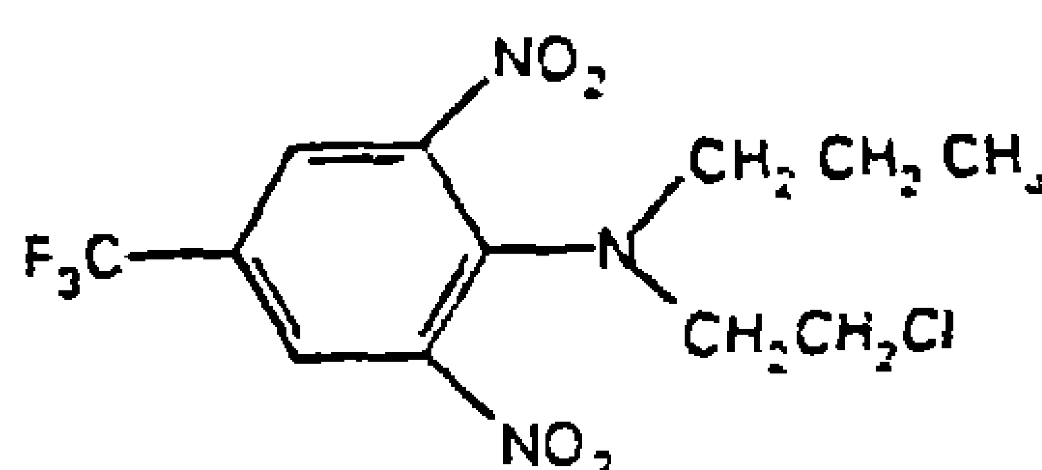
يحضر الايزوبروبالين بنترتة الكيومين للحصول علي ٢و٤-دانيتروكيومين الذي يتحول مع اوكسي كلوريد الفوسفور الي ١-كلورو-٢و٦-دانيترو-٤-ايزوبروبيل بنزين وهذا يعطي الايزوبروبالين مع داي-ن-بروبيل امين. الاخير يعطي ايزوبروبالين مع داي-ن-بروبيل امين.



Fluchloralin

(N-2-chloroethyl)-N-propyl-2,6-dinitro-4-trifluoromethylamine)

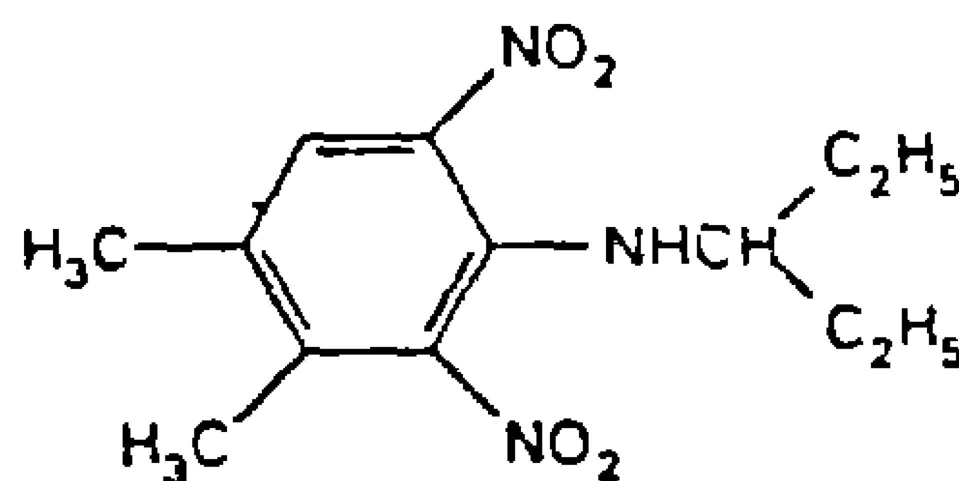
الفلوكلورالين يستخدم كمبيد حشائش قبل الزراعة ضد الحشائش النجيلية الحولية وعريضة الاوراق في القطن وفول الصويا.



Pendimethalin

(Stomp, N-(1-ethyl propyl) 3,4-dimethyl-2,6-dinitro aniline)

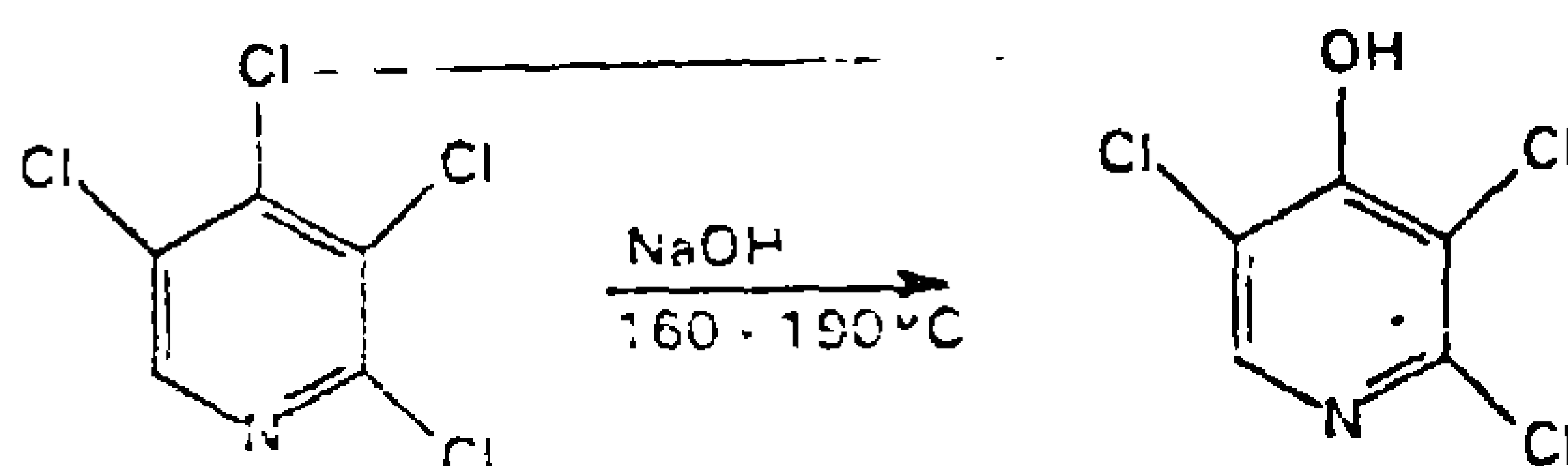
البنديمثالين من اول مركبات ن-مونوالكيل ٢و٦-دانيتروانيلين.



:Pyridines البيريدينات

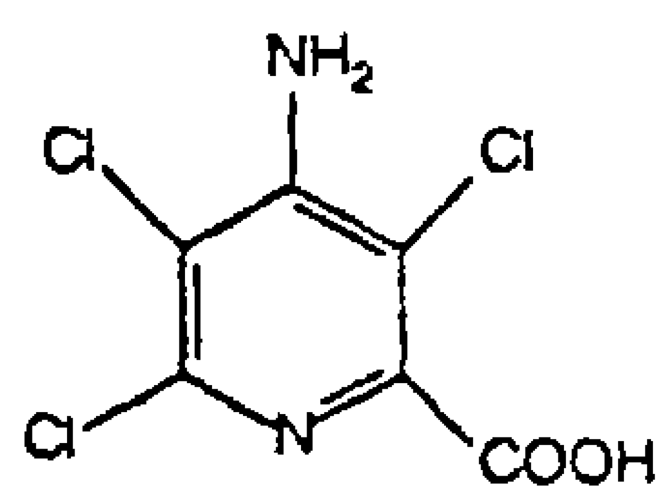
Pyrichlor (2,3,5-trichloro-4-pyridinol)

يجهز البيريكلور بواسطة التصبن القلوي للمركب ٢و٣و٤و٥-تتراكلوروبيريدين.

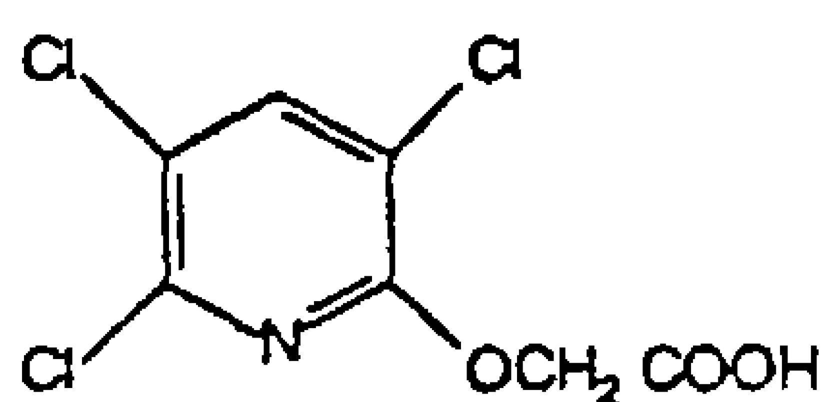


من مبيدات الحشائش الهامة التابعة لمجاميع البيريدينات:

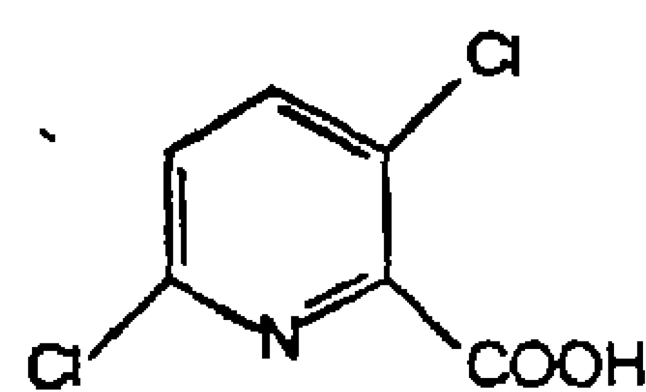
- Picloram (4-amino-3,5,6-trichloropicolinic acid).
- Trichlopyr (3,5,6-trichloro-2-pyridinyloxyacetic acid)
- DPA (3,6-dichloropicolinic acid)



Picloram



Triclopyr

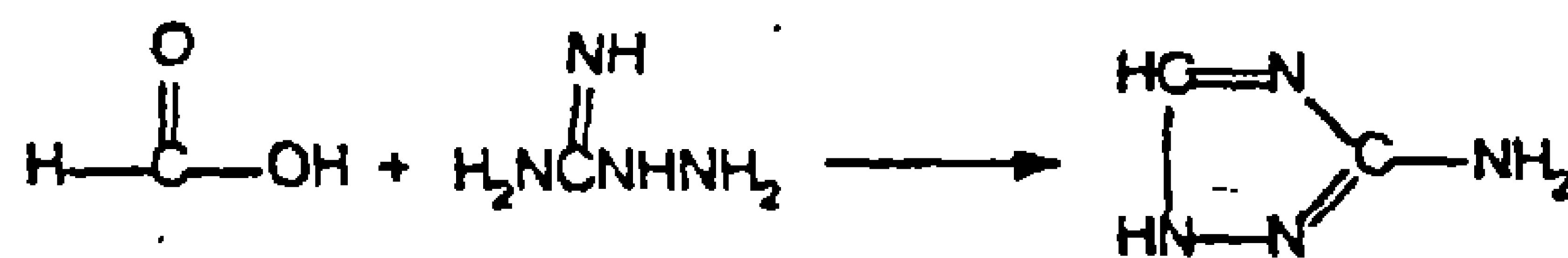


DPA

:Azoles الازولات

Amitrole (3-amino-1,2,4-triazole)

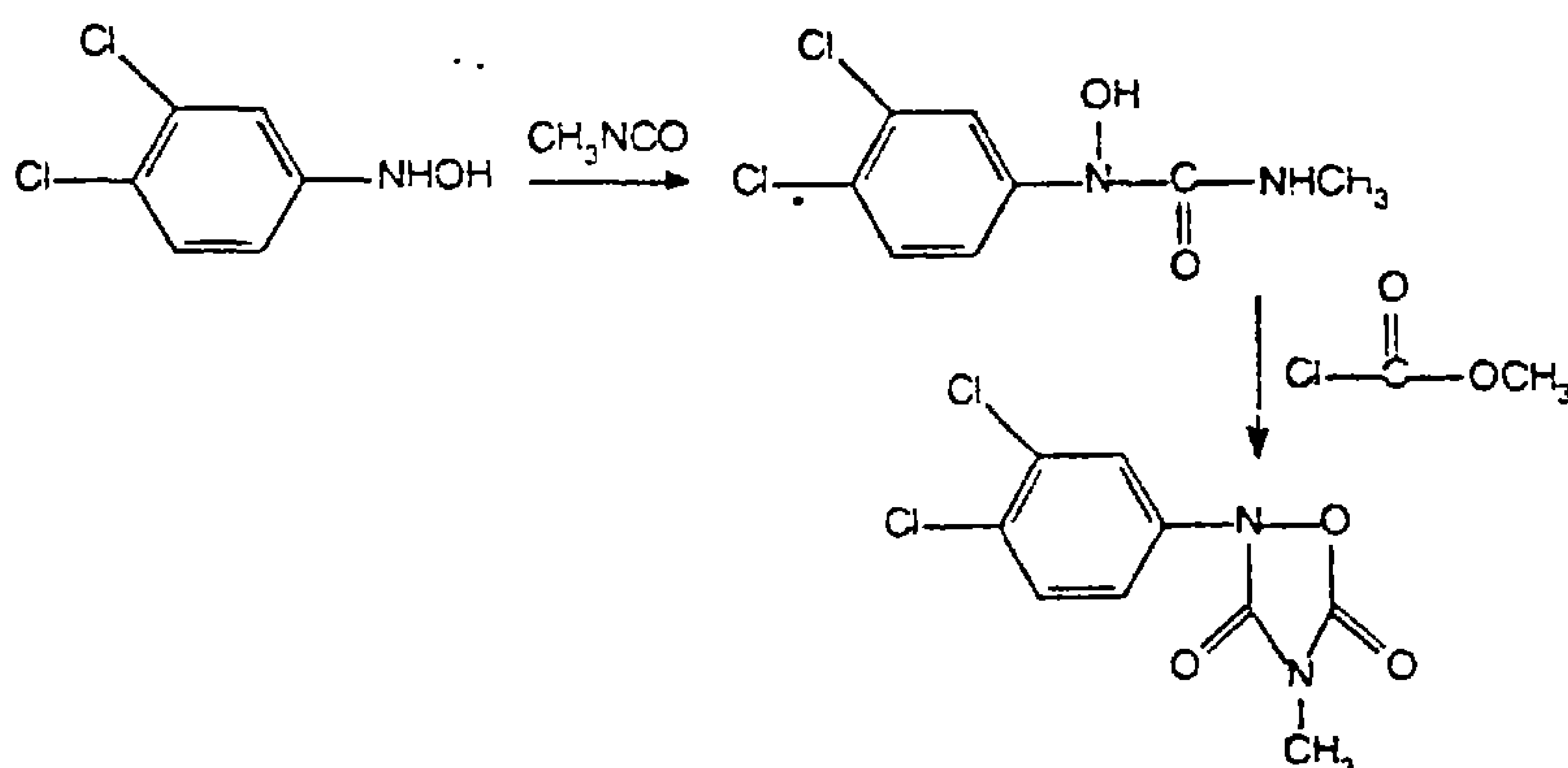
يجهز الاميترول بتكثيف الامينوجوانيدين وحمض النورميك.



Methazole

(2-(3,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1,2,4-oxadiazolidine-3,5-dione)

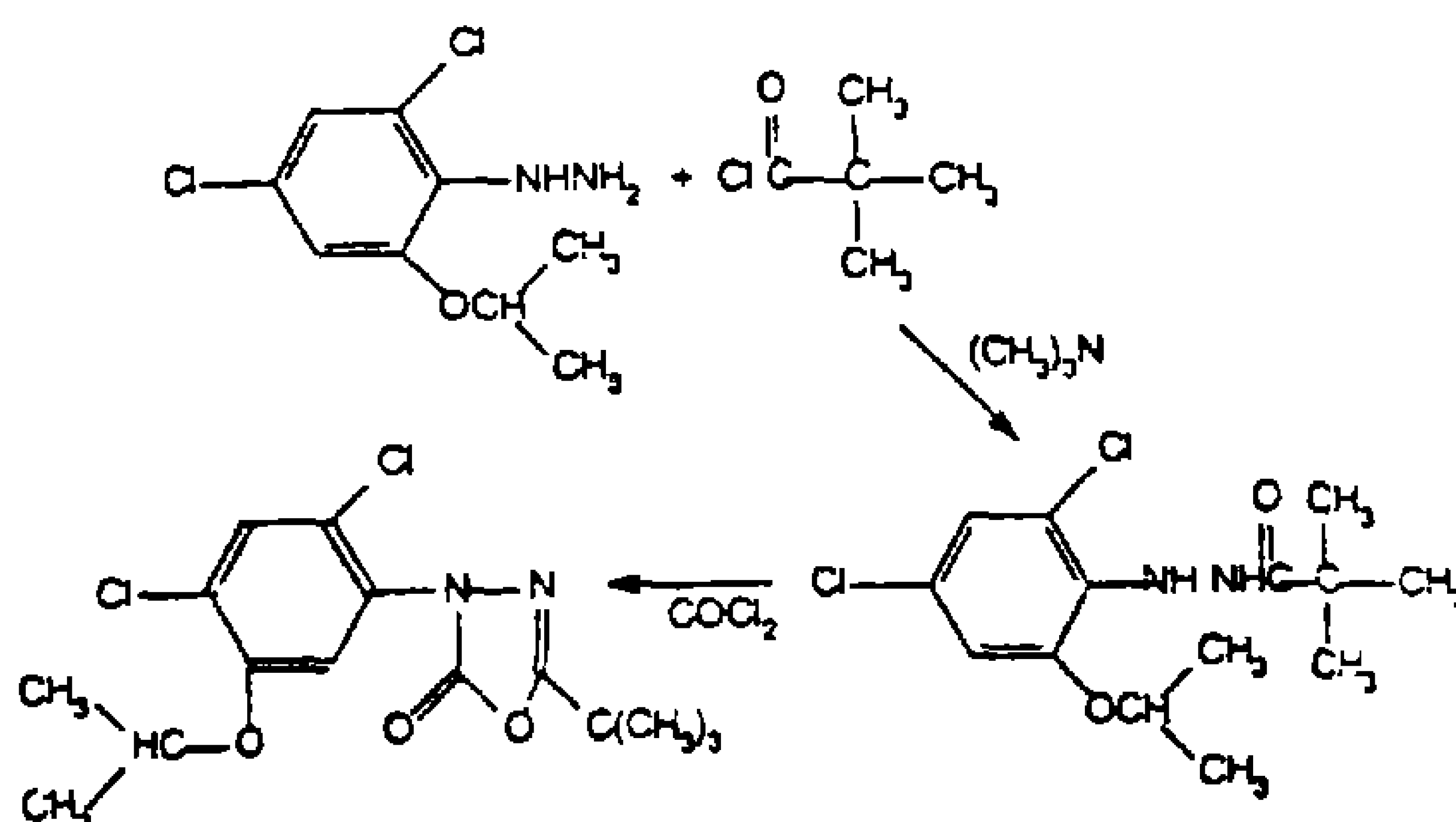
يجهز الميثازول بتفاعل ن-(٣و٤-دايكلوروفينيل)-هيدروكسيل امين مع الميثيل ايزوسيانات للحصول علي ١-(٣و٤-دايكلوروفينيل)-١-هيدروكسي-٣-ميثيل يوريا والتي تكون حلقات مع الميثيل كلوروفورمات للحصول علي ميتازول



Oxadiazon

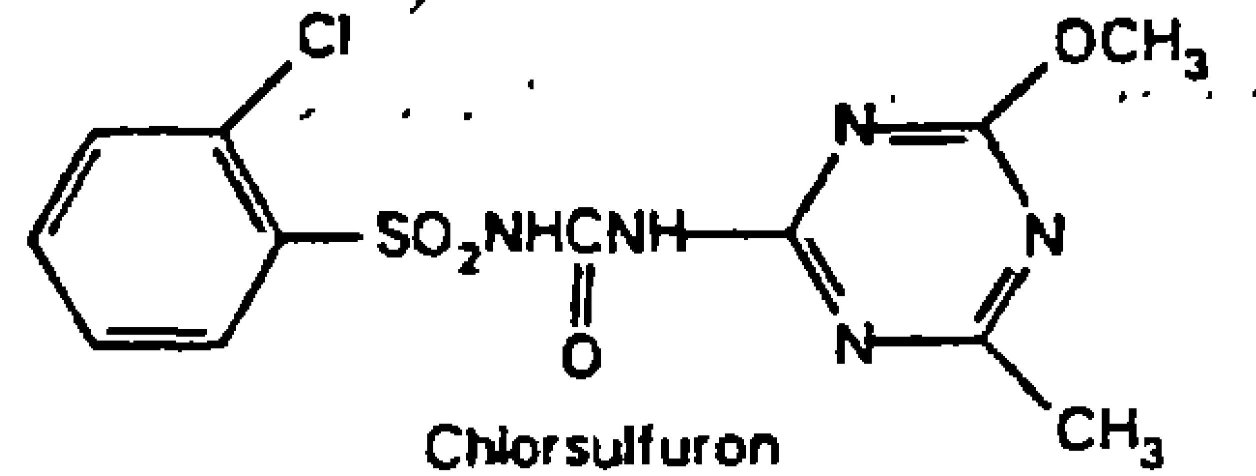
(5-t-butyl-3-(2,4-dichloro-5-isopropoxyphenyl) 1,3,4-oxadiazol-2-one)

يجهز اوكساديازون بتكثيف تراي ميثيل اسيتايل كلوريد مع ٢و٤-دايكلورو-٥-ايزوبروبوكسي فينيل هيدرازين والمركب الناتج يكون حلقات مع الفوسجين للحصول علي اوكسارياوزون

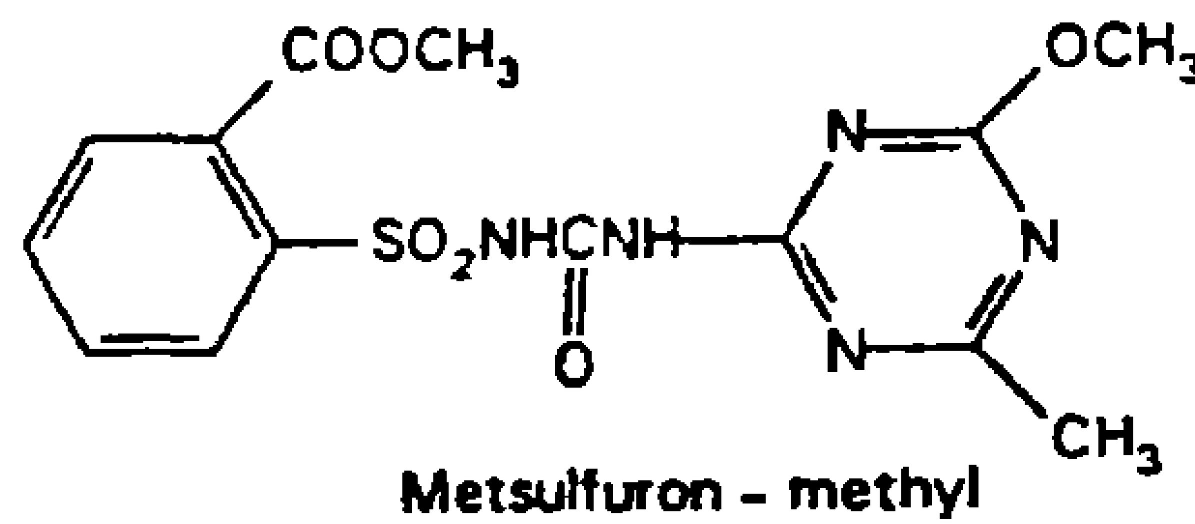


مبيدات حشائش السلفونيل يوريا

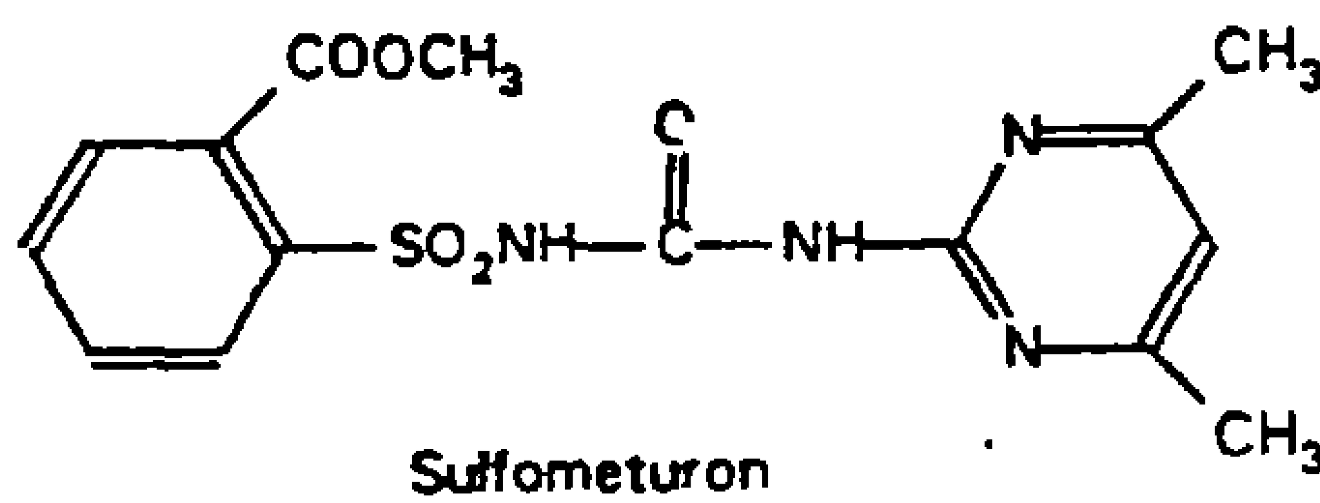
- chlorsulfuron (1-(2-chlorophenylsulfonyl)-3-(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl) urea.
- Metasulfuron-methyl 2-(3-(4-methoxy-6 methyl-1,3,5-triazin-2-yl) ureido sulfonyl) benzoate).
- Sulfometuron (2-(3-(4,6-dimethyl-1,3-pyrimidin-2-yl)-ureidosulfonyl)-benzoate).



Chlorsulfuron

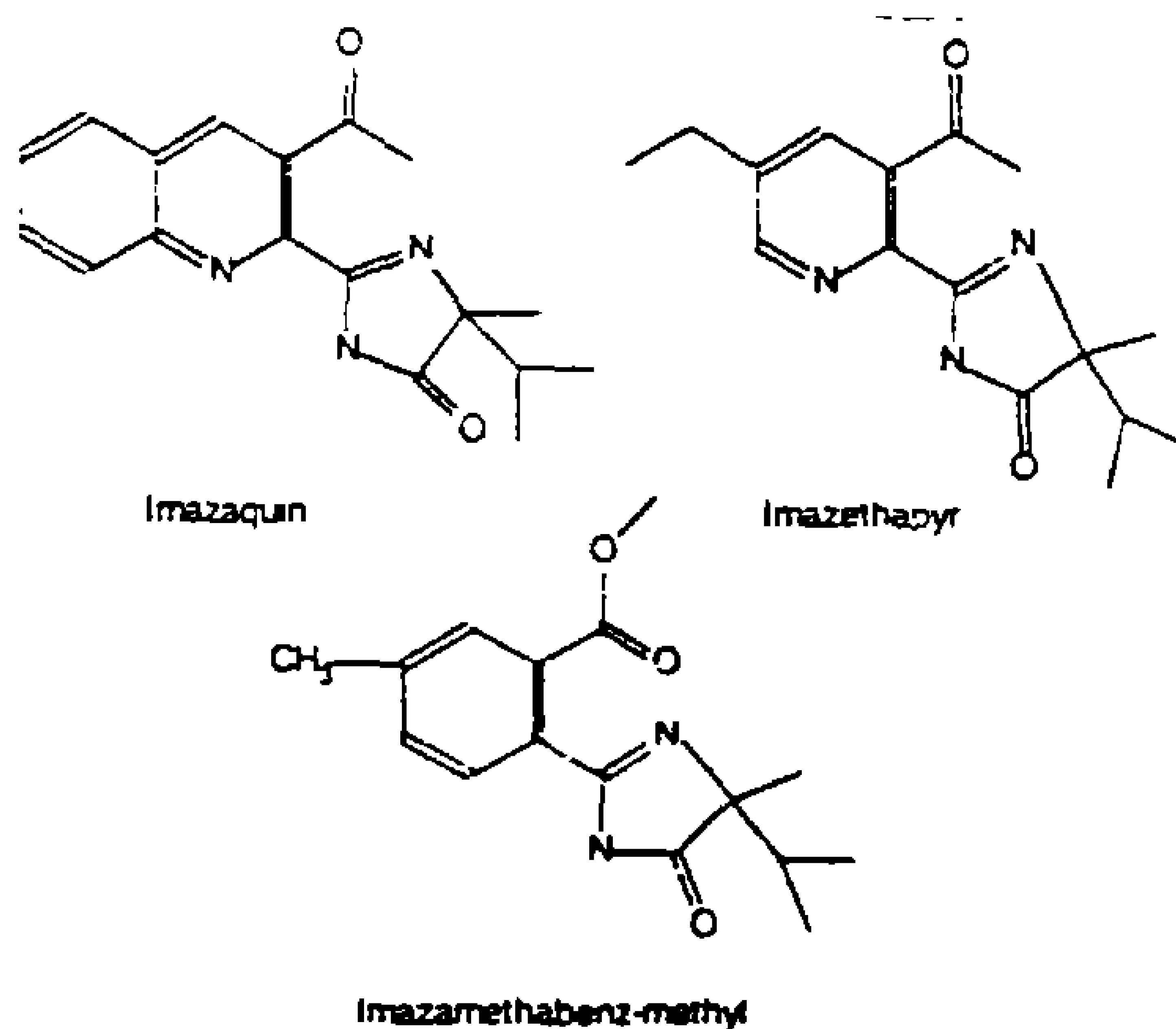


Metsulfuron - methyl



Sulfometuron

الايميدزولينونات Imdazolinones:



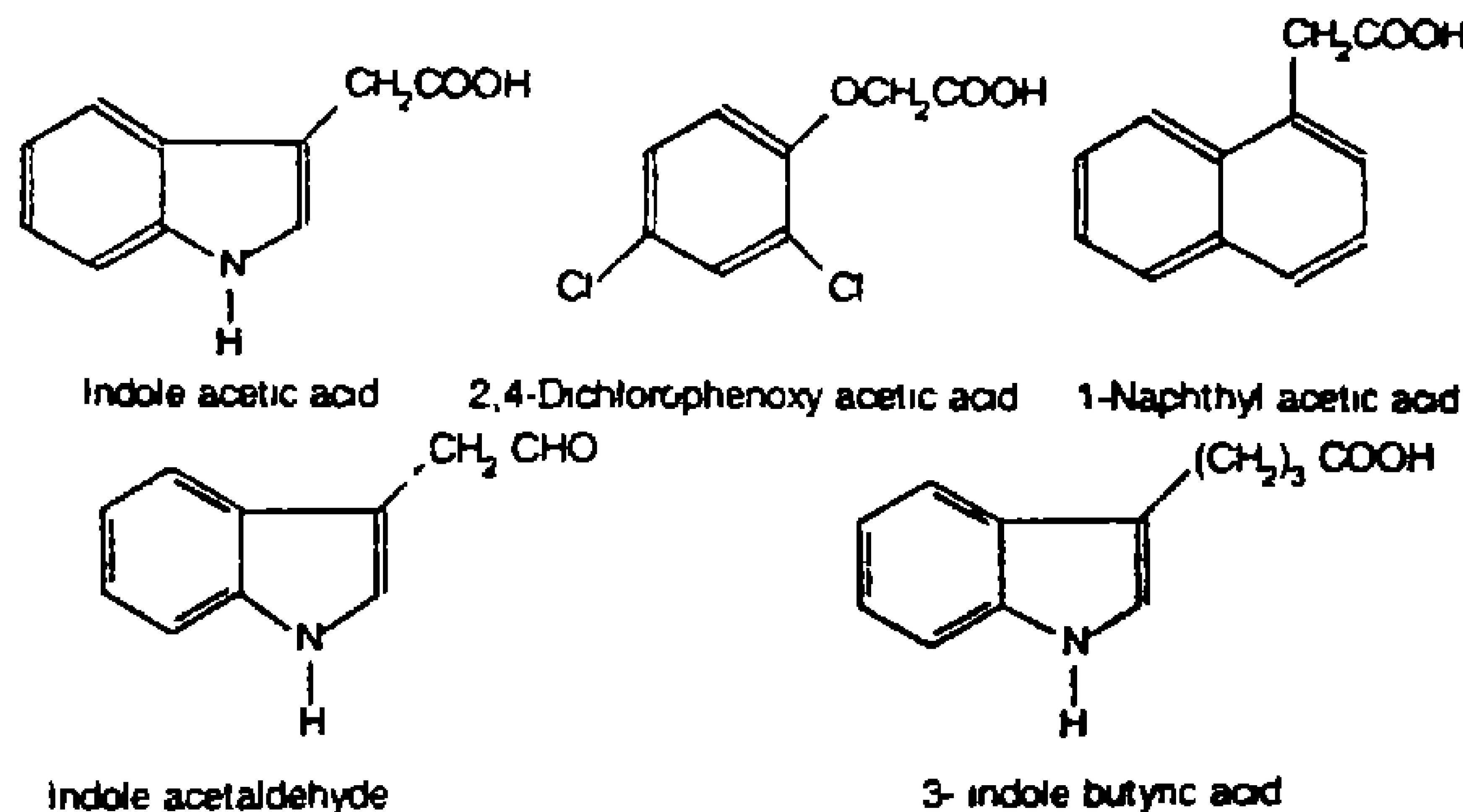
BIBLIOGRAPHY

1) Matolcsy, Gy, Nadaav M, Andriska V Pesticide chemistry, ELSEVTCR, 1988
2) Ashton, FM-, Crafts A,s, (1973) mode of action of Herbicides Wieley- intersience New York, 1973.
3) Thompson W.T, Agricultural Chemicals Boohs. II Herbicides. Thompson Publ. 1975.
4) Hearney .P.C, and Kavfman. Degradation of Herbicides, New York, Becher 1969.
5) Metcalf R.L. Adv. fn Pest Copfcrol Kesearch. Vol III Imecscience, New York, 1957.

تخليق منظمات النمو النباتية Synthesis of plant growth regulators

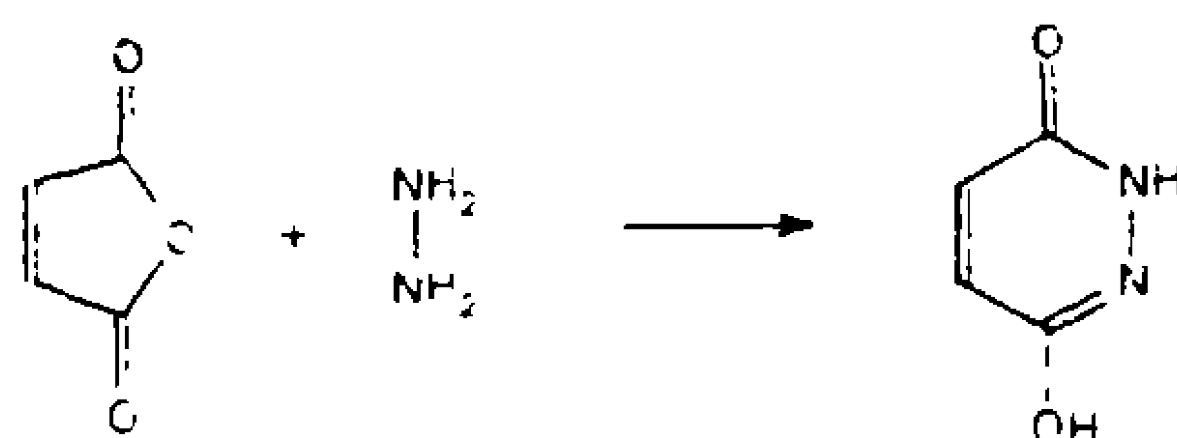
منظمات النمو النباتية عبارة عن كيميائيات تستخدم لاسراع او تبطئ معدل النمو او معدل النضج للنباتات وهي تعتبر من الناحية التشريعية والقانونية مبيدات افات. الهورمونات مواد طبيعية تنتج بواسطة النباتات لتنظم النمو وابداء التزهير كما تسبب تساقط الازهار والاوراق والثمار كما تتحكم في بداية ونهاية السكون وتنشيط نمو الجذور. منظمات النمو النباتية تقسم الي خمسة مجاميع اساسية هي الاكسينات والجبريللينات والسيتوكينينات والمثبطات والمؤخرات ومولدات الاثيلين.

الاكسينات Auxins: الاوكسينات عبارة عن مركبات تحدث استطالة في خلايا الاشطاء. الاوكسين الوحيد الطبيعي هو اندول اسيتيك اسيد والذي يحتمل ان يحدث في كل الانسجة النباتية. من الامثلة الهامة للاوكسينات.

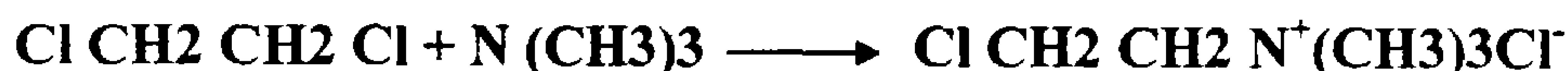


مثبطات النمو المخلقة Synthetic growth inhibitors

ماليك هيدرازيد Maleic hydrazide: ماليك هيدرازيد اول منظم نمو بنائي ثم تخليق ويستخدم كمادة تحدث تقزم لتقليل معدل نمو العنب وبعض الحشائش لتعضيد نمو الجذور والمخصبات علي الطماطم والدخان وبعض الاشجار ومنع تكوين اشطاء البطاطس والبصل في المخزن. يجهز ماليك هيدرازيد بواسطة ماليك انهيدريدو الهيدرازين.

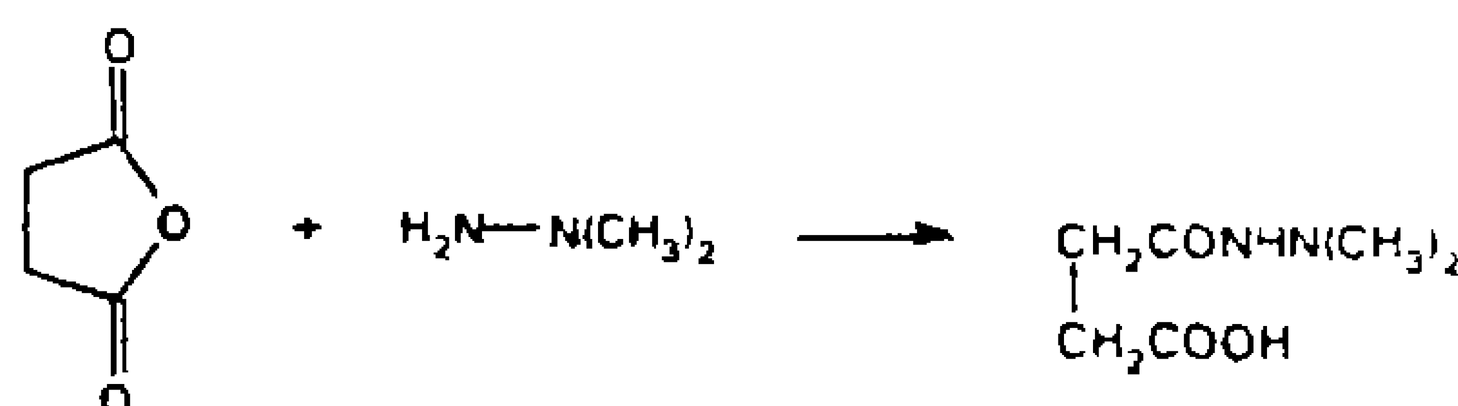


كلورميكوات Chlormquat: الكلورميكوات يقلل من طول الساق والحمل وينتج نباتات مكثفة مع عقد قليلة. يستخدم تجاريا في اشجار الفاكهة وتقليل ارتفاع الحبوب. يجهز بمعاملة الاثيلين كلوريد والتراي اثيل امين

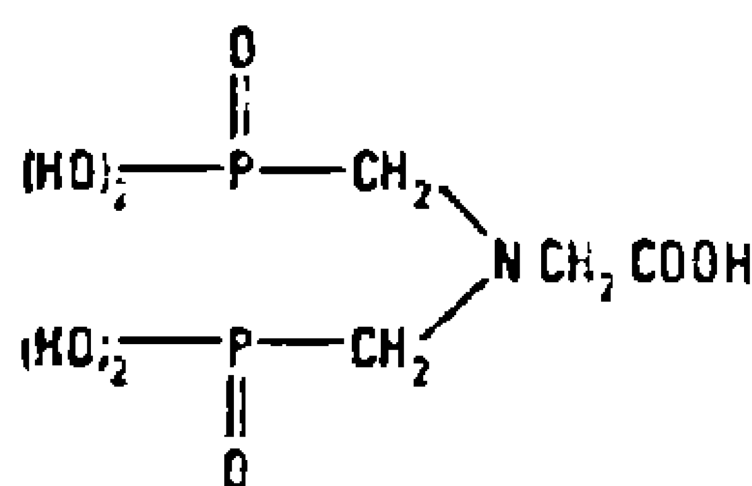


$$Cl\ CH2\ CH2\ Cl + N\ (CH3)3 \longrightarrow Cl\ CH2\ CH2\ N^{+}(CH3)3Cl^{-}$$

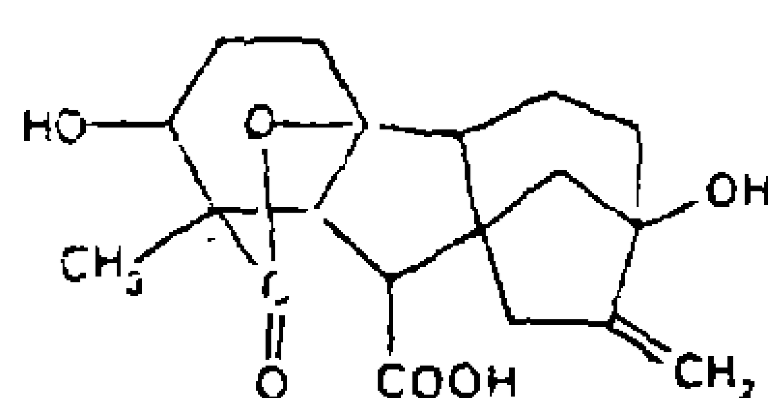
دامينوزيد Daminzide: تستخدم في مكافح نمو اشجار الفاكهة وتشكيل وتحديد ارتقاع الزهور. يجهز الدامينوزيد بتفاعل السكسينيك انهدريد مع ن ون-دايمثيل هيدرازين.



جلايفوسين Glyphosine: يستخدم لزيادة محصول السكر واسراع النضج

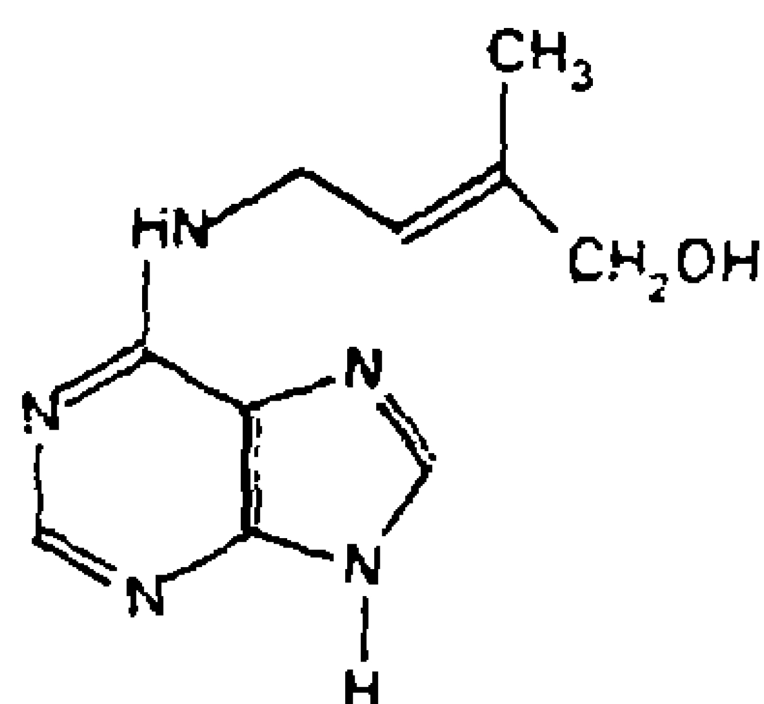


الجبريلينات Gibberelins: مركبات تنشط انقسام الخلايا او استطالة الخلايا وهي تملك هيكل جيبان gibbane. حمض الجبريلليك ثم عزلة من الفطر Gibberella Fujikuroi. يوجد الجبريللينات لمكونات طبيعية في كل النباتات. اكثر من ٣٣ جبريلينات ثم عزلها وتعريفها GA1 , GA2 وهكذا. تستخدم الجبريللينات بشيوع ومن اكثرها شيوعا حامض الجبريلليك GA3. استخدم الجبريللينات يسبب زيادة طول السامة، زيادة محصول الكرفس، كسر طور السكون في تقاوي البطاطس، تاخير نضج الثمار، تحسين جودة الثمار.

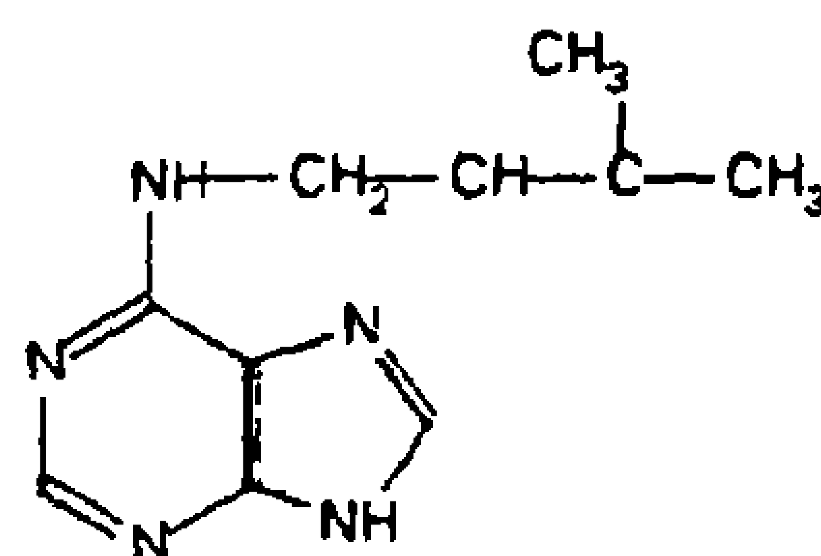


Gibberelic acid

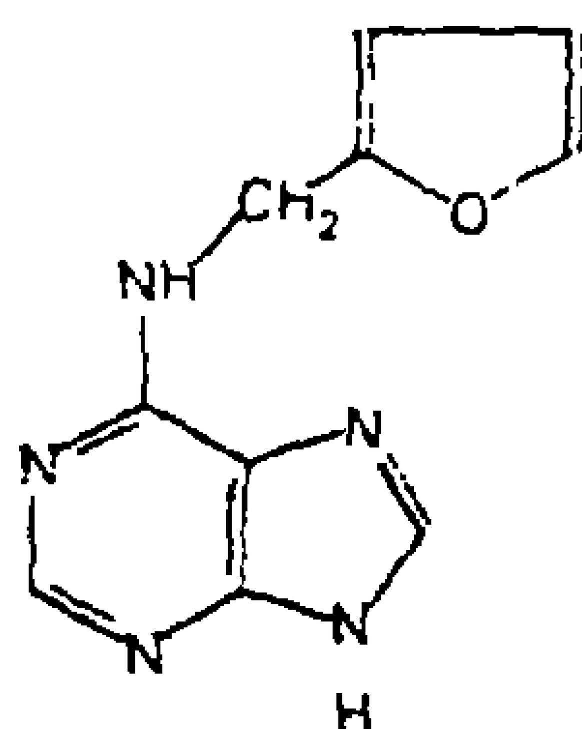
السيتوكينينات Gytokinins: مركبات تحفز انقسام الخلايا في النباتات وتستخدم لاطالة فترة تخزين الخضراوات الخضراء وزهور القطف وعش الغراب.



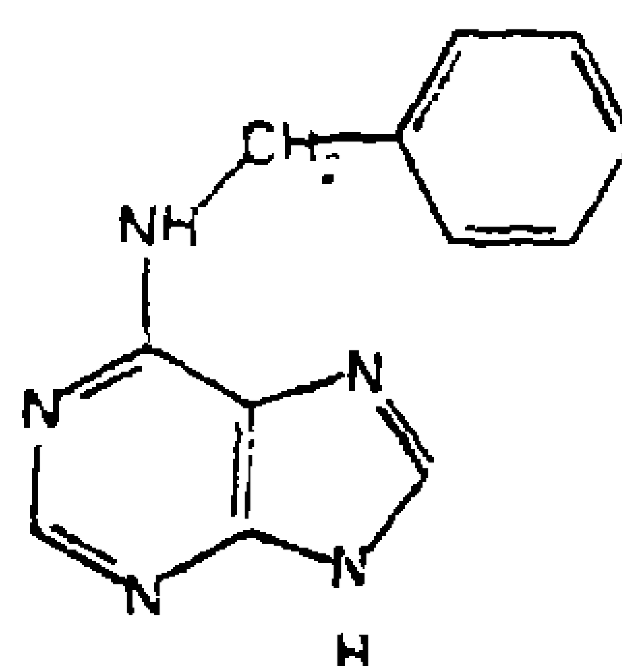
Zeatin



6 - isopentyl amino purine



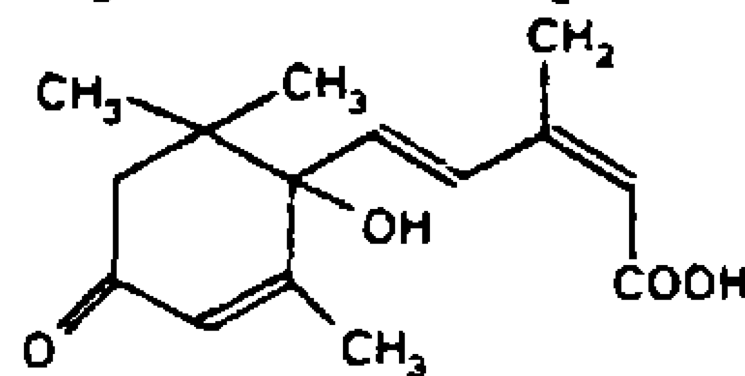
6- Furfuryl amino purine
Kinetin



6 - benzyl amino purine

المثبطات والمؤخرات inhibitors and retardants

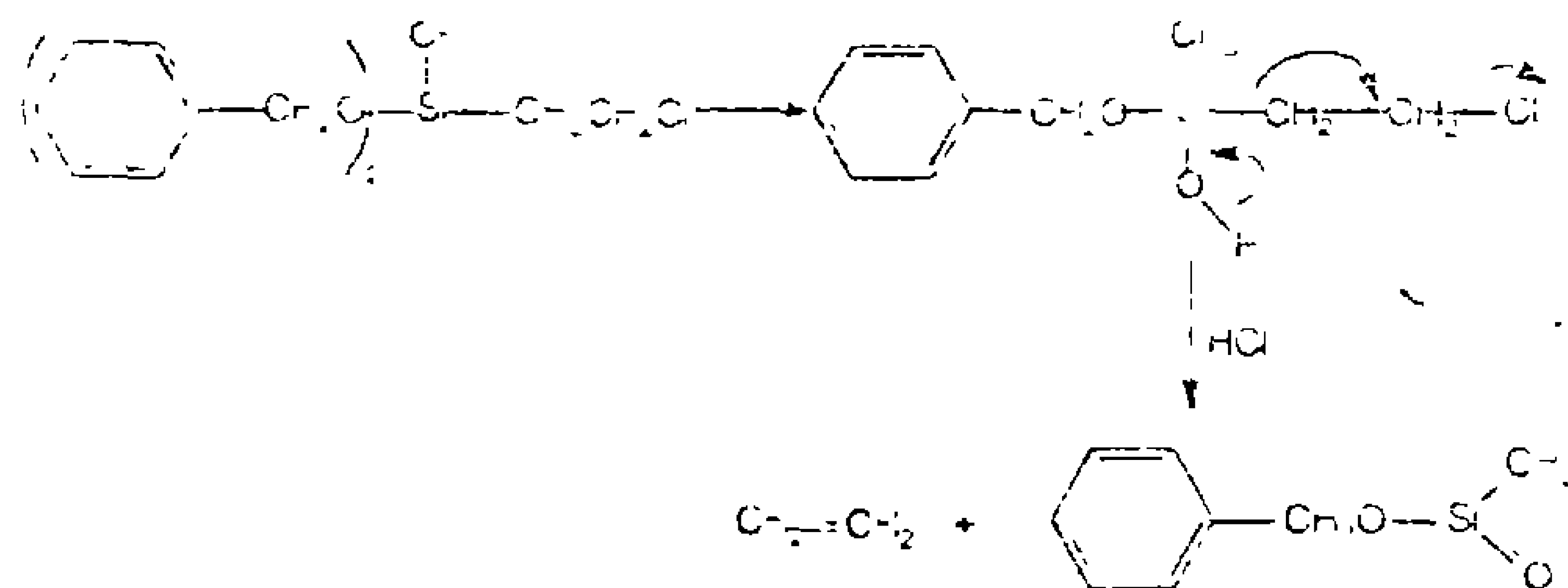
تعتبر مجموعة من المواد التي تثبط العمليات الفسيولوجية في النباتات. تعمل المثبطات علي منع تكوين الاشطاء للابصال المخزن والبطاطس وغيرها من المحاصيل الجذرية كما تحفز قصر السيقان وتمنع الحمل في الحبوب كما تسمح بالسيطرة علي نمو المحاصيل الزهرية ونباتات الزينة. مثبطات النمو الطبيعية توجد في القطن واللوبيا الصفراء. مثبط نمو القطن حامض الابسيسيك تحدث كذلك في النباتات الاخري. حامض الابسيسيك عبارة عن منظم نمو نباتي يستخدم لتحضير السكون في اوراق القطن وتويج اشجار النخيل وتقليل النمو في القمم النامية في الازهار.

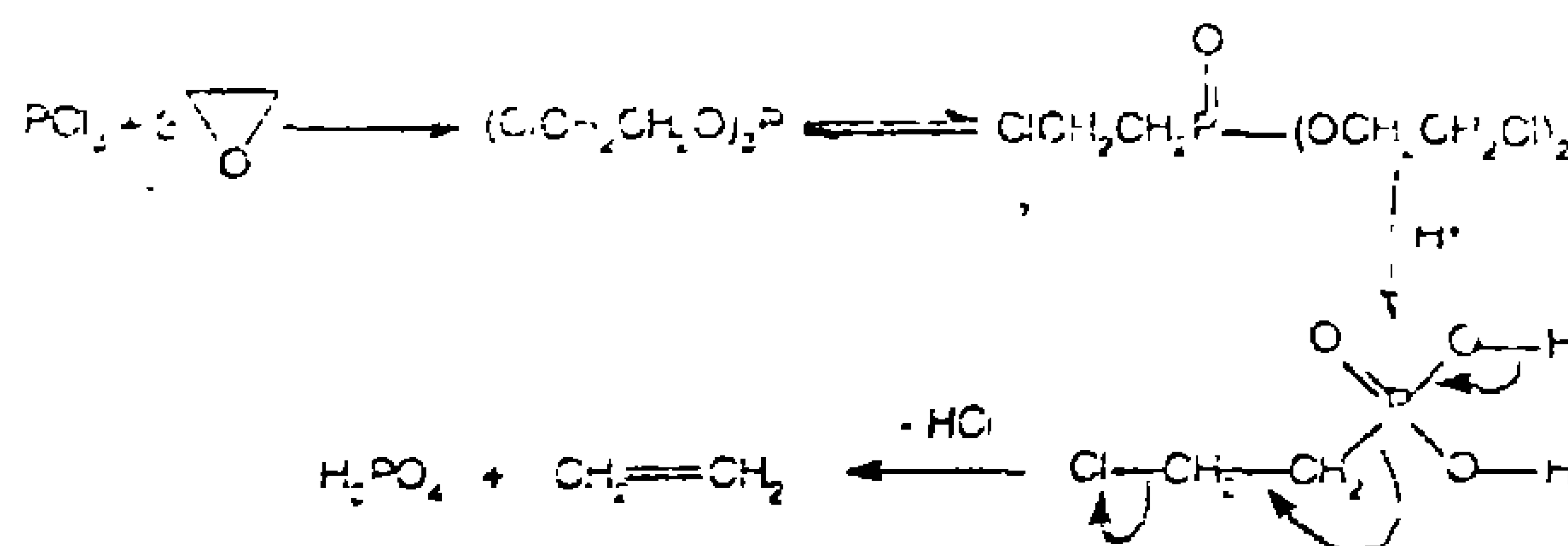


Abscisic acid

مولدات الاثيلين Ethylene generators

الاثيلين يثبط النمو ويزيد من تساقط الاوراق والزهور (abscission) وانضاج الثمار والتزهير اعتمادا علي المرحلة التي يستخدم عليها. حديثا تم تطوير الكيميائيات بحيث يمكن رشها علي النباتات حيث تفرز الاثيلين ومن ثم تكافح الاطوار المختلفة. من تطور النباتات. بيس بيرولوكسي٢-كلوروائيل ميثيل سيلان تنتج الاثيلين كما تستخدم ككيميائيات تؤخر النمو او تنظم النمو في التفاح والخوخ والبرتقالات وغيرها من ثمار الفاكهة. يجهز Ethepn (٢-كلورو ايثيل فوسفوريك اسيد) من الفوسفورتراي كلوريد والاثيلين اكسيد. الاثيبون تولد الاثيلين في محاليل مع درجة حموضة اكبر من (٤). يتم رش المركب علي اشجار الفاكهة لتحضير النضج في زراعات المطاط لتحضير انتاج المطاط وتحسين قوة الساق في الحبوب.





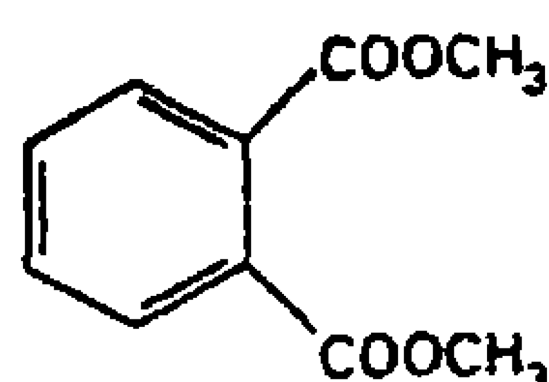
BIBLIOGRAPHY

1. Carr D.J. Plant Growth Substances, Springer Verlog 1970.
2. Wittwer S.H. Growth Regulants in Agriculture, outlooks on Agriculture, 1971.
3. fleoning W.j. AND Howden M.E.H. The chemistry of naturally occurring plant growth regulators Rev. Pure Appl. Chem 1972.

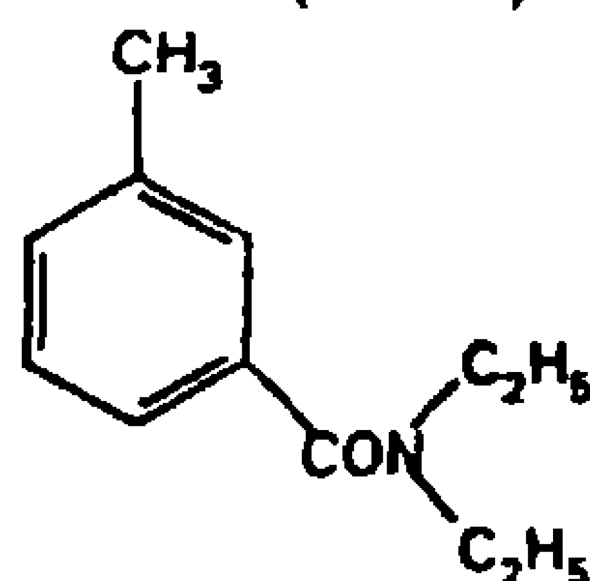
المواد الطاردة والجاذبة والفورمونات والمنشطات والمثبطات المخلقة والمبيدات الاولية

المواد الطاردة Repellents: المواد الطاردة كيمائيات توجة حركة الحشرات بعيدا عن مصدرها. المادة الطاردة الاولي اكتشفت بواسطة الانسان حال عرف بالنار والحدائق. عندما وجد الانسان ان النار من الطرق الفعالة في طرد الحشرات كانت الفاتحة. مستخلصات السترونيللا من نبات Andropogm nardus (L) والتي تحتوي علي الجرنيول والسترنللول والسنترونيللال والبورنيول والتربينات والتي تعتبر اساس طاردات الناموس. يوجد الان مواد طاردة مخلقة اكثر فاعلية وفيما يلي بعض المواد الطاردة المستخدمة:

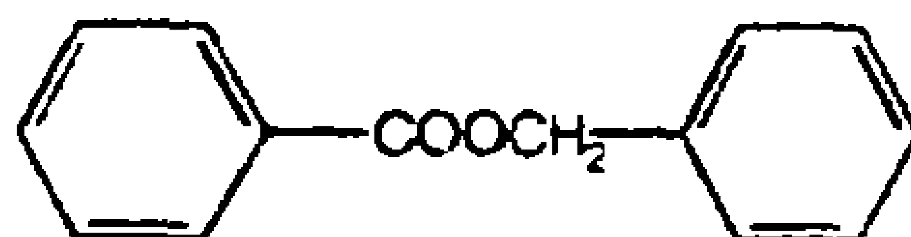
دايميثيل فثالات Dimethyl phthate: طارد للناموس ومن عيوبة انه يسبب هياج في العيون والاغشية المخاطية.



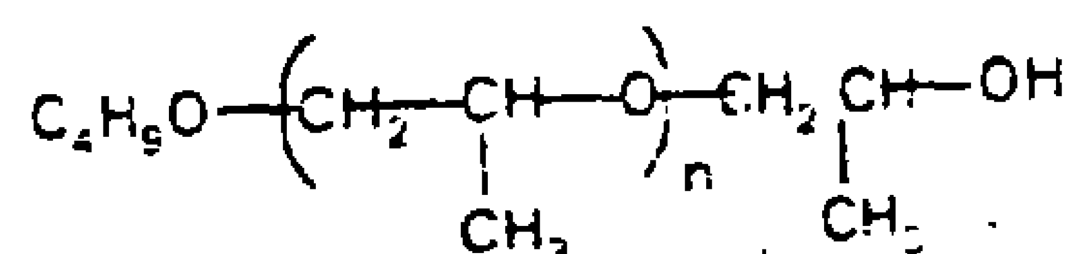
ن ، ن-داي ايثيل-ميتا-توليو اميد (Deet): تستخدم كمادة طاردة للحشرات المختلفة خاصة البعوض



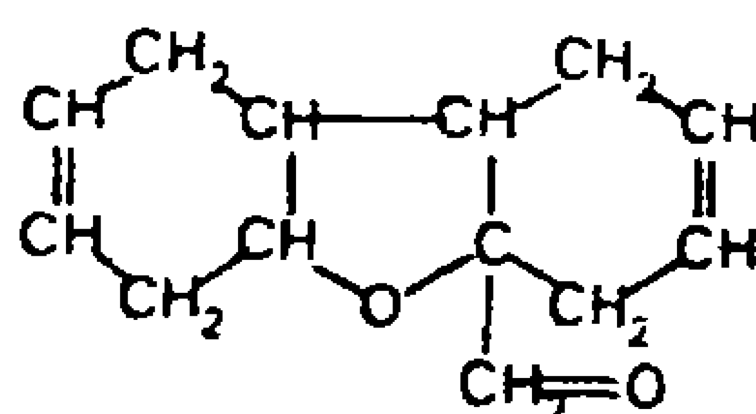
بنزيل بنزوات Benzyl benzoate: يستخدم كطارد ضد الاكاروسات وتعامل به المنسوجات.



بيتوكسي بولي بروبيلين جليكول: يستخدم كمادة طاردة ضد الذباب في خطائر الماشية

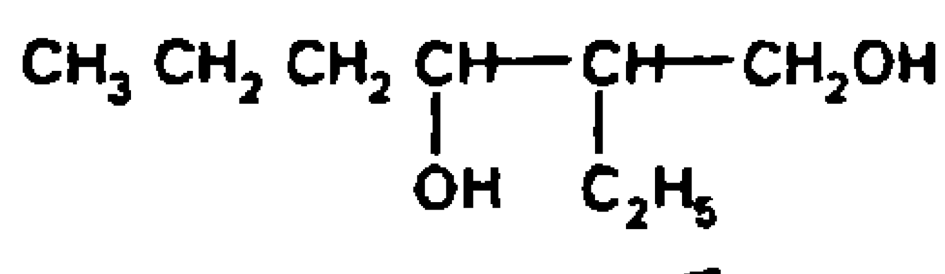


1,5a, 6,9,9a,9b-hexahydro-4a (4H) dibenzofuran-carboxald-ehyde (MGK, Repellent 11)



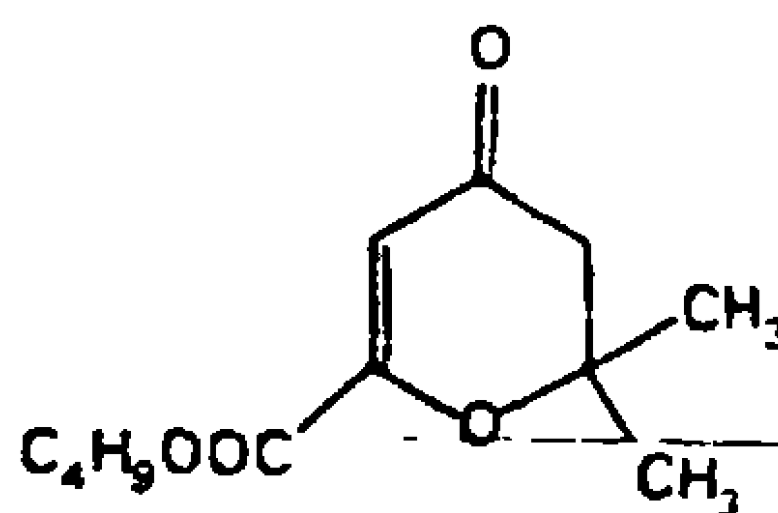
يسخدم كمادة طاردة للصراصير والذباب العاض علي الماشية.

2-Ethyl-1,3-hexanediol (Rutgers 612)



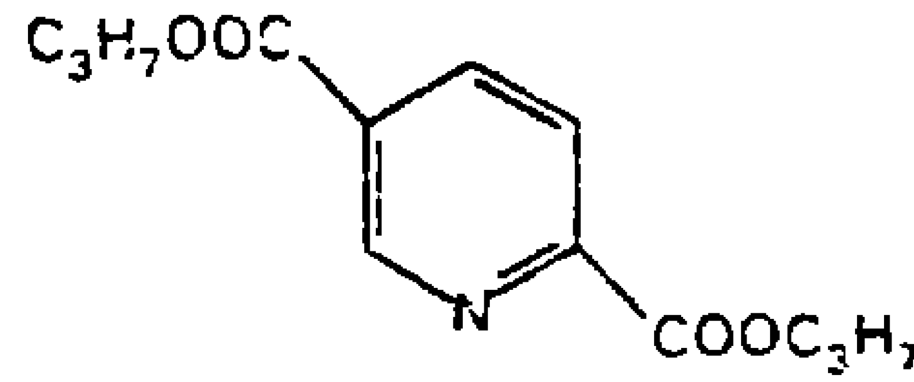
يستخدم ضد الذباب والبعوض كمواد طاردة

Butyl 3,4-dihydro-2,2dimethyl-4-oxo-2H-pyran-6-carboxylate (Indalone)



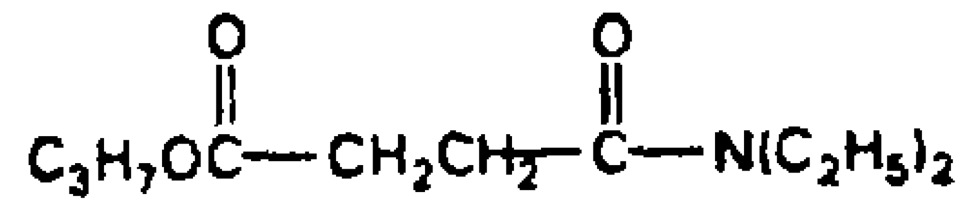
الاندالون يستخدم كمادة طاردة ضد البعوض والحشرات القارضة.

Di-n-propyl 2,5-pyridine dicarboxylate (MGK 326)



يستخدم MGK 326 كمادة طاردة ضد الذباب المنزلي

N-Propyl-N-N-diethylsuccinamate

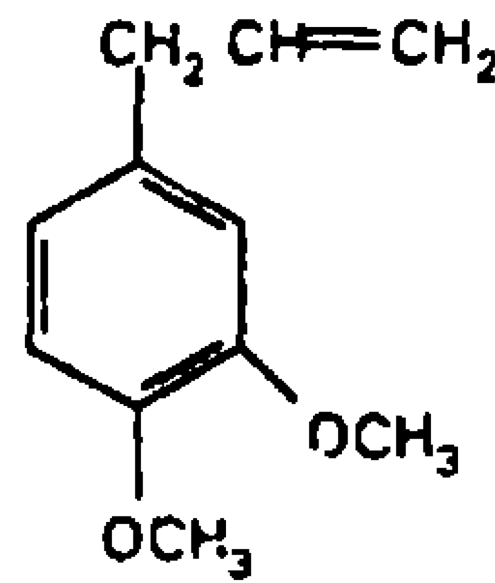


يستخدم المركب كمادة طاردة ضد البعوض .

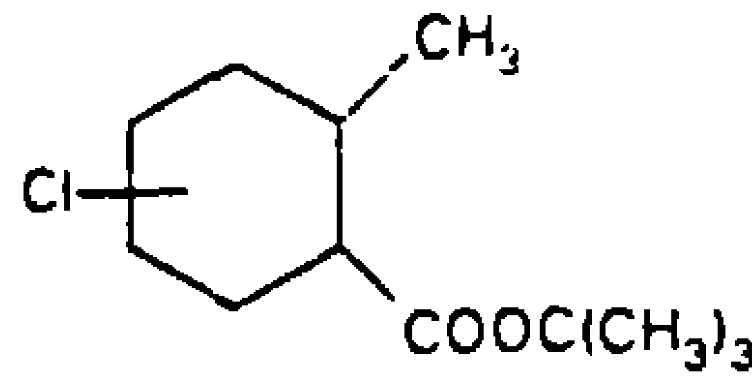
تستخدم المواد الطاردة في صورة مراهم او محاليل او مستحلبات او ايروسولات او عجائن.

المواد الجاذبة والفورمونات Attractants and pheromones

المواد الجاذبة عبارة عن كيميائيات تعمل ابخرتها علي جذب الحشرات. تقسم هذه المواد الجاذبة الي جاذبات غذائية وجاذبات جنسية. من الامثلة الهامة لجاذبات الغذاء منتجات المواد الغذائية والبروتينات والمواد الانزيمية والمولاس. بعض من الجاذبات المخلقة الهامة هي ميثيل ايوجينول (١-الليل-٣و٤-داي ميثوكسي بنزين) التي تجذب الذبابة الشرقية.



والترامیدالور Trimedlure (او ١-دايميثيل اثيل و ٤ (او ٥) كلورو-٢-ميثيل (سيكلو هكسان) كربوكسيلات وهي تجذب ذبابة البطيخ



Trimedlure

توجد امثلة قليلة عن الجاذبات المخلقة التي تستخدم بفاعلية ضد ذبابة الفواكه. البيوتيل سوربات فعال ضد الصراصير الاوربية والميثيل لنيولينات ضد خنفساء التلف.

الفورمونات (جاذبات الجنس) Pheromones (sex attractants)

الفورمونات عبارة عن كيميائيات تفرز في البيئة الخارجية بواسطة الحيوان حيث تحدث تفاعل واستجابة خاصة في استقبال الفرد من نفس النوع. الفورمونات الجنسية هي الفورمونات التي تنفرد بواسطة جنس واحد فقط ويوجة نظم سلوكية خاصة في الجنس الاخر بما يصون التزاوج. الفورمونات الجنسية تنتج بواسطة الذكور في بعض انواع الحشرات. في معظم الحالات فانها تعمل في مدي بسيط من تنشيط التزاوج بعد ان تصل الافراد في المنطقة القريبة.

- **التعريف الكيميائي للجاذبات الجنسية المعروفة كما يلي:**

-دودة الحرير Silkworm: trans-10-cis-12-hexadecadienol,



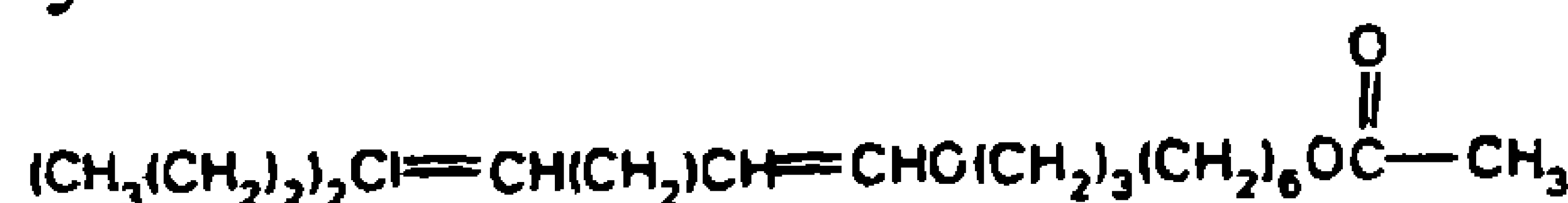
-الفراشة الغجرية

Gypsy moth, Lymantria obfuscate: 10-acetoxy-cis-7-hexadecenol



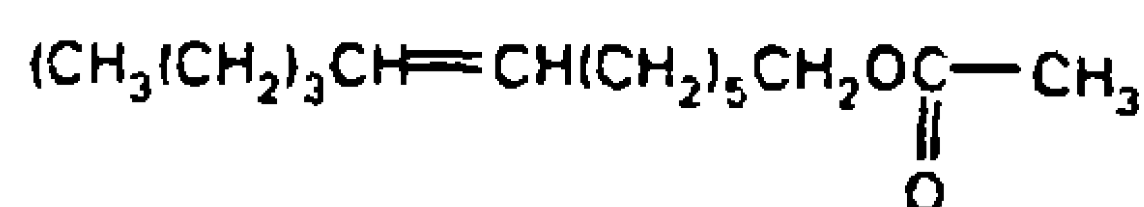
-دودة اللوز القرنفلية

Pink boll worm, pectinophera gossypiella: 10-propyl-trans-5,9-tridicadienyl acetate



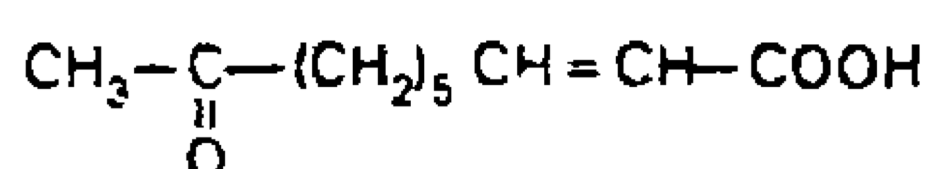
-نطاطات الكرنب

Cabbage looper, trichloplusia ni (Huubner) – Cis-7-dodecenyl acetate.



-ملكة نحل العسل

Honey bee Queen, Aphis mellifera L. 9-keto-trans-2-decenoic acid



فورمونات التجمع هي الفورمونات التي تنفرد فقط بواسطة جنس واحد ولكنة يسبب استجابة لافراد جنسي النوع.

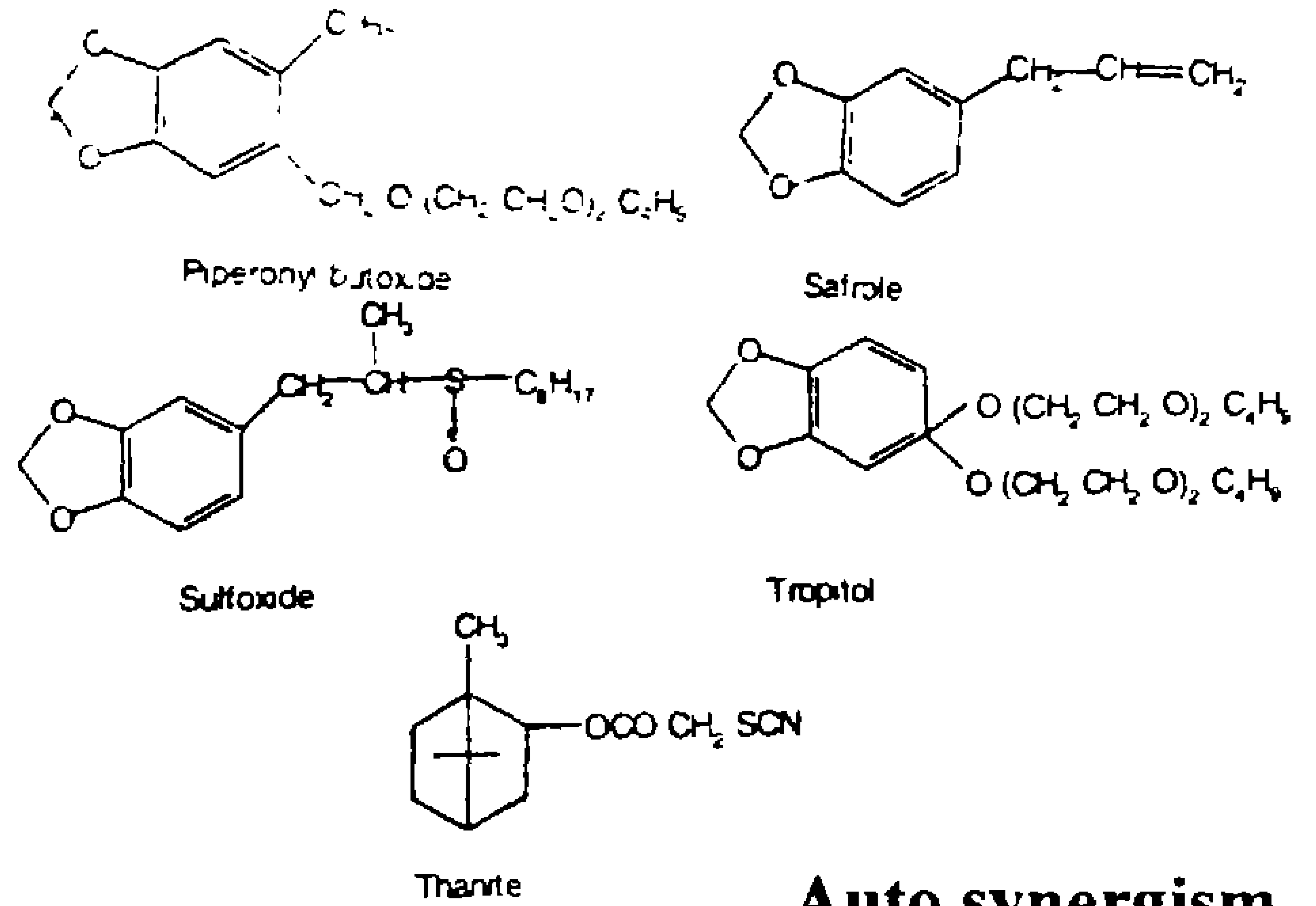
تستخدم الفورمونات لجذب الحشرات للمكان الذي يمكن القضاء عليها فيه بواسطة المبيدات الحشرية. استخدام الفورمونات يمكن من مكافحة الافات بشكل متخصص. الكميات الدقيقة الصغيرة في التطبيق تجنب تلوث الطعام والاعلاف والبيئة. الفورمونات لها كفاءة وفوائد كبيرة في استكشاف تواجد ووفرة الانواع الحشرية محل التساؤل بما يمكن التدخل بالوسائل الاخري الفعالة.

- **المنشطات Synergists**

المادة المنشطة مادة كيميائية غير سامة بنفسها علي الحشرات مع الجرعات المستخدمة عندما تخلط مع مبيد حشري تزيد السمية بشكل كبير للمبيد محل التناول. التنشيط synergism تختلف عن التقوية potentiation التي تحدث عندما تستخدم مادتين سامتين معا محدثة استجابة اكبر من تلك المتوقعة من مجموع المواد السامة.

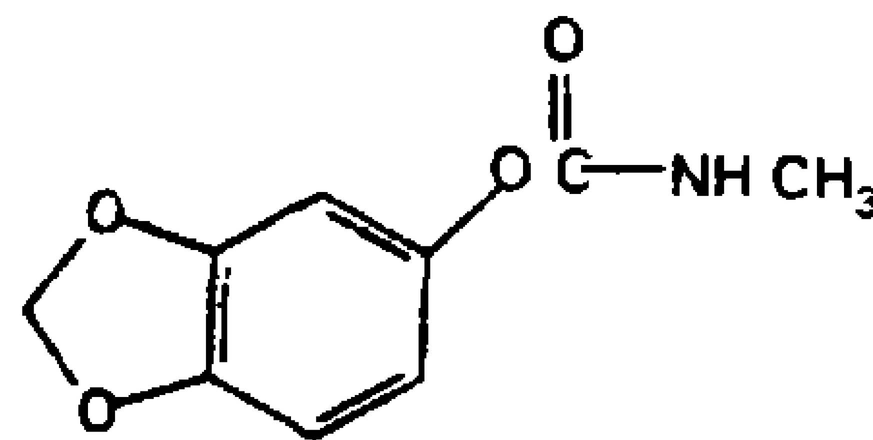
من ميزات المنشطات انها تقلل كمية المبيد المطلوب لقتل الحشرة مع تقليل عدد الاستخدامات المطلوبة في الحقل كذلك تقلل من التلوث البيئي كما تزيد من مجالات نشاط المبيد الحشري. من المجاميع الكيميائية المتعددة او العديدة القادرة علي تنشيط

المبيدات الحشرية والتي درست باستفاضة الميثيلين ديوكسي فينيل. من الامثلة الهامة ببرونيل بتوكسيد والسافرول والسلفوكسيد والتوربينول والثانيت



- **التنشيط الذاتي Auto synergism**

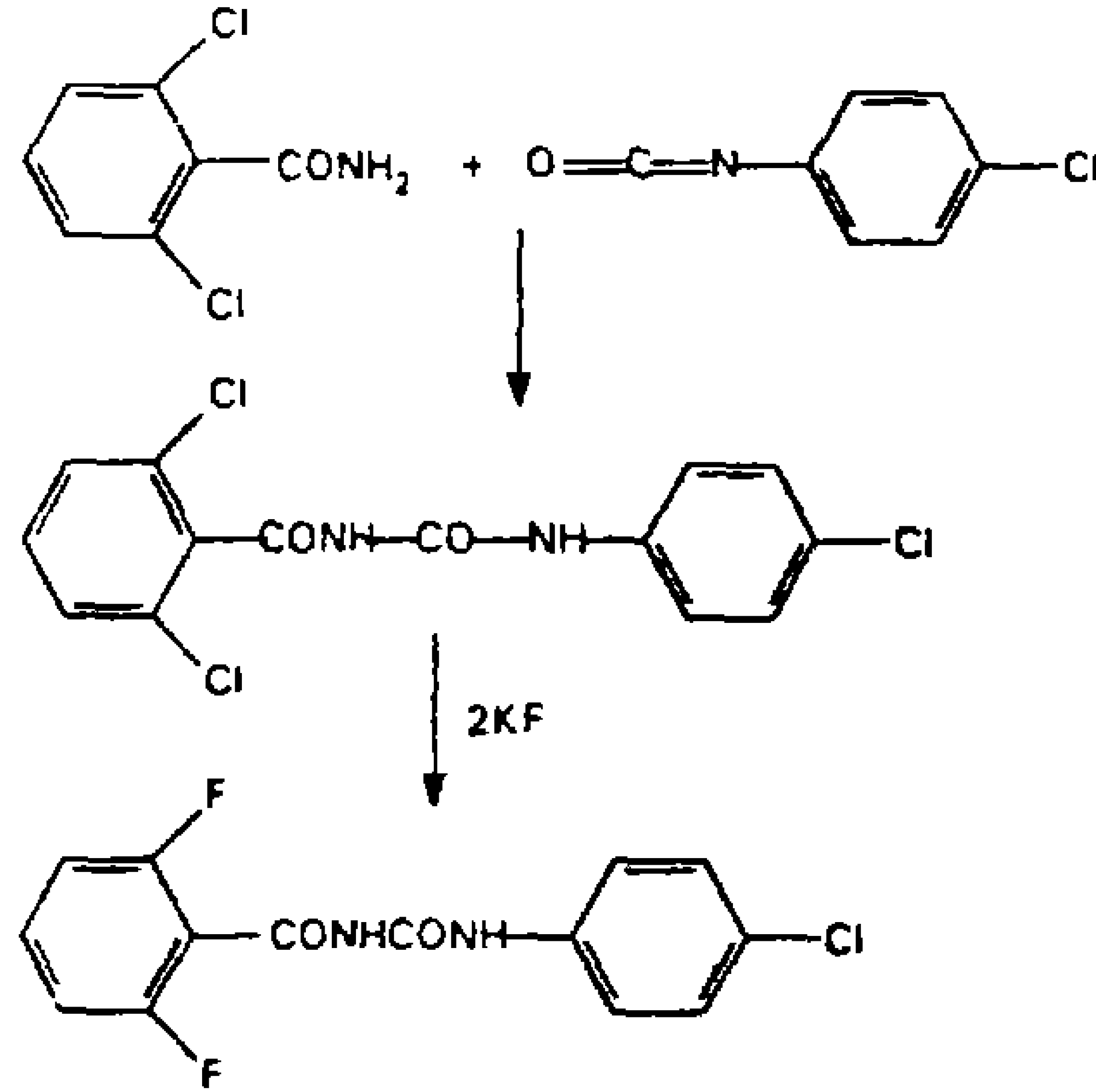
المركب المنشط الذاتي Auto synergist مركب يستطيع تنشيط سمية هو. هذا يتطلب ادخال مركزتنشيطي synergophore ومركز سام toxophore في نفس الجزئ بطريقة لا تحدث علي فعل الثاني. من الامثلة الهامة للتنشيط الذاتي ٣و٤-ميثيلين ديوكسي فينيل ن-ميثيل كاربامات.



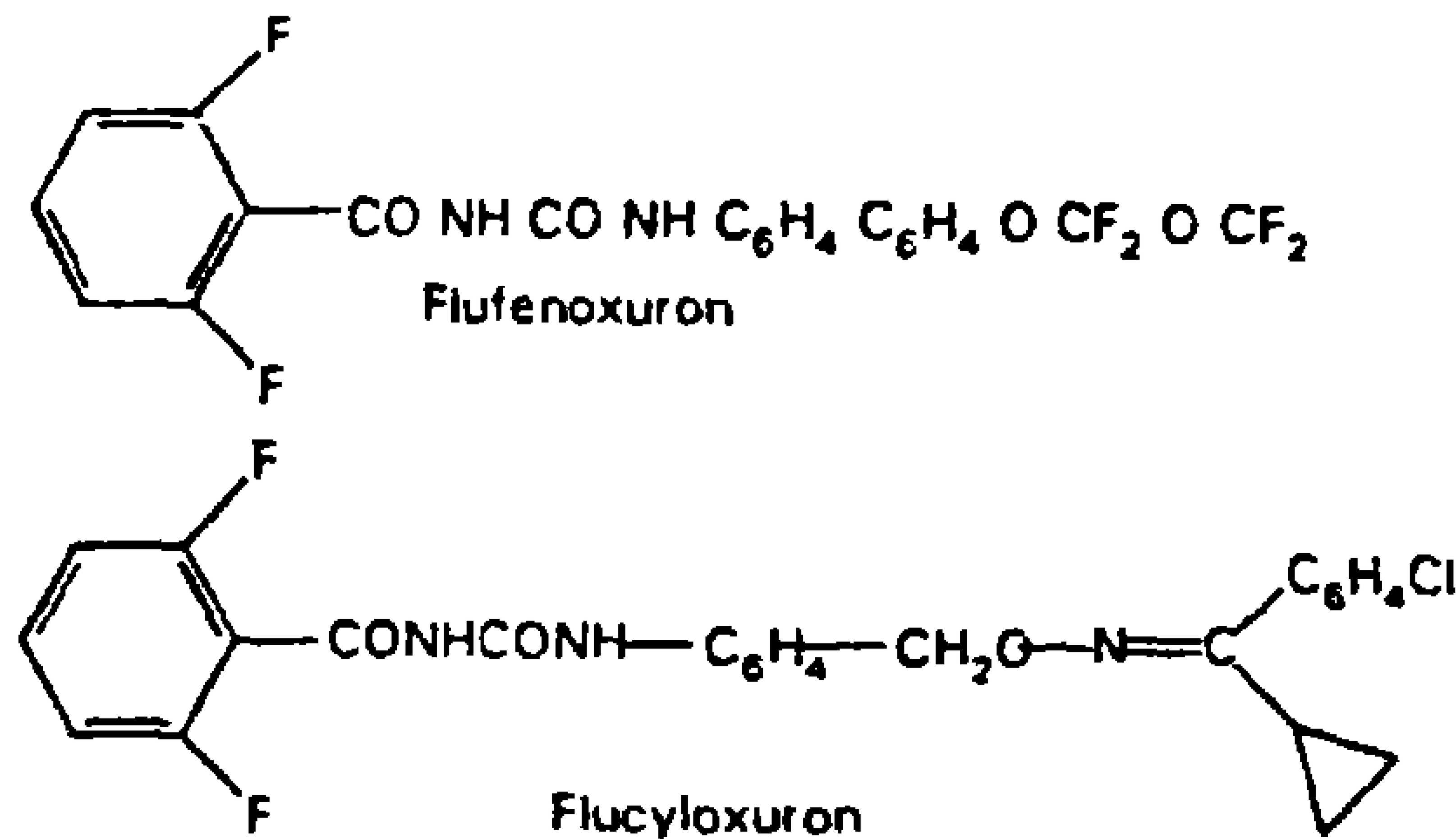
- **المثبطات التخليقية Synthetic inhibitors**

المثبطات عبارة عن مواد عضوية او غير عضوية ذات طبيعة كيميائية مختلفة وهي كذلك منتجات تمثيل الخلايا التي تسبب خفض جزئي او كلي للنشاط الانزيمي او التمثيل في الكائنات الحية. الكيتين عبارة عن بوليمر ضروري لمركب ن-اسيتايل جلوكوسامين وهو ذات تركيب متميز لجليد الحشرة والجدر الخلوية في الفطريات حيث

ان التخليق الحيوي له من الاهداف الجاذبة للمبيدات الفطرية الاختيارية. من الامثلة الهامة لمثبط الكيتين هو الدايفلوبنزيرون. الدايفلوبنزيرون عالي الفاعلية ضد البعوض وذباب الماشية والديدان والفراشات وغيرها مع جرعات منخفضة. الاساس البيوكيميائي للفعل يعتبر احداث خلل في عملية الانسلاخ بتثبيط تكويني جليد الحشرة. يجهز الدايفلوبنزيرون بتفاعل ٢و٦-دايكلوروبنزاميد مع بارا-كلوروفينيل ايزوسيانات.



البنزويل فينيل يوريا (BPUs) قسم هام من مثبطات الكيتين. الفلوفينوكسيرون والفلوسيكلو كسيرونمن المبيدات الحشرية الهامة تنتمي الي صور خاصة وهي فعالةضد الاكاروسات والحشرات. البنرويل فينيل يوريا تعمل من خلال التداخل مع تخليق الكيتين في الحشرات غير الكاملة عالية التخصص مع سمية واطية علي الاحياء المستهدفة.



- **المبيدات الحشرية الاولية Proinsecticides**

في عام ١٩٥٨ قدم الباحث البرت الاصطلاح دواء اولي Prodrug وهو المادة التي تحور كي تصبح دواء حقيقي. بالاشتقاق المواد التي تتحول كي تظهر او تحفز النشاط الابادي علي الحشرات تعرف كمبيدات حشرية اولية. مثل هذه المركبات يمكن ان تنشط بطرق ومسارات مختلفة. العملية التي لا تحفز مثل التحليل المائي وتحليل الثيولات thiolysis والازالة elimination والتحلل الضوئي photolysis وتكوين التراكيب الحلقية cyclization والمادة ترتيب الجزيئات ...الخ او بواسطة التحلل الانزيمي والاكسدة بانزيمات الاكسدة وتحليل الكربوكسينات وانزيمات الاميديزيس- انزيمات تحليل الببدتيديسوس ..الخ

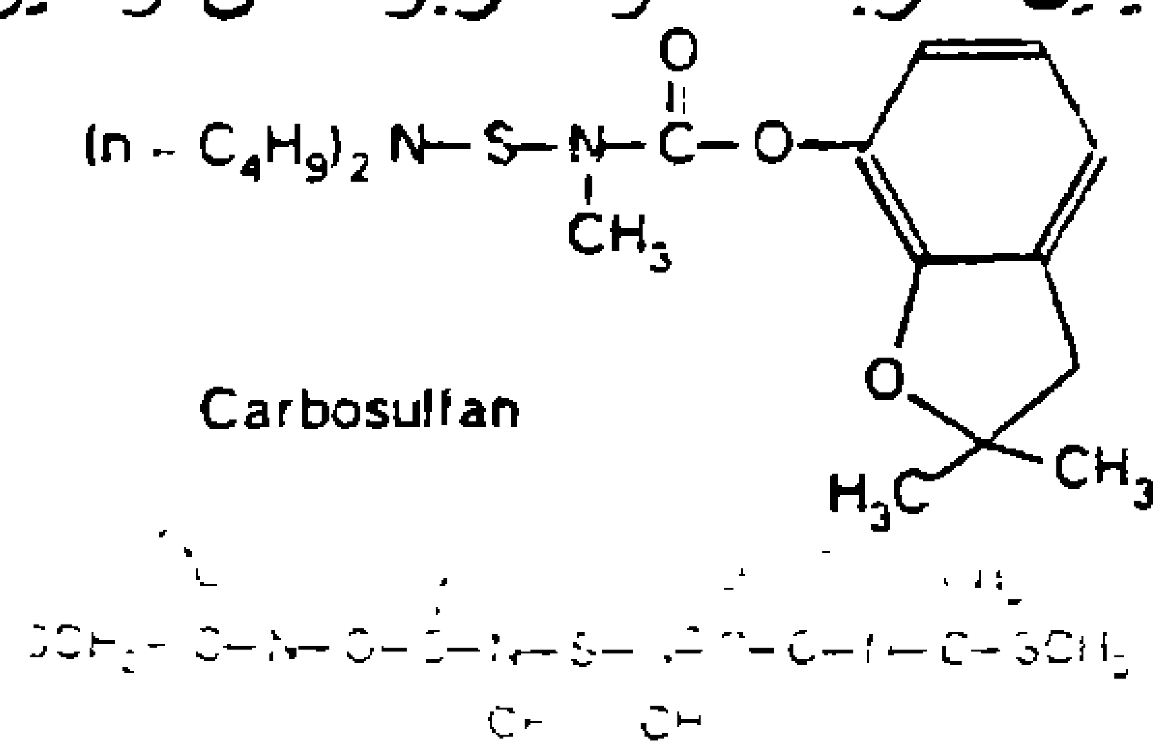
- **الكاربامات الاولية Procarbamates:**

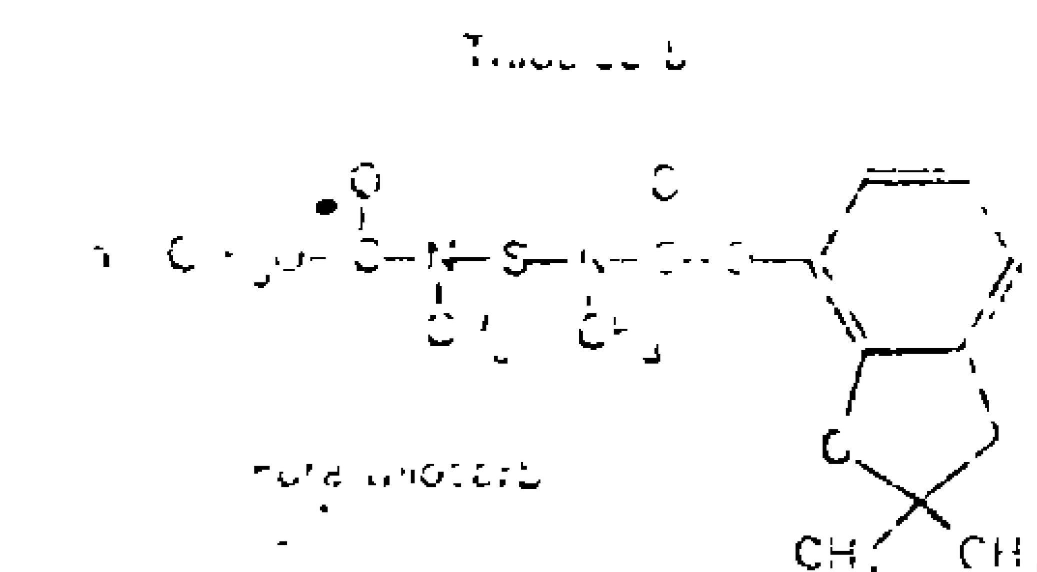
ن-اسيل -ن-ميثيل كاربامات N-acyl-N-methyl carbamates المجموعة القديمة للكاربامات الاولية هي ن-اسيل-ن-ميثيل كربامات. الاشتقاق derivatisation للمركبات ن-ميثيل كاربامات مثل الكارباريل واللاندرين والبروبوكسر ذات شقوق اسيل اليفاتية منتجة مركبات اقل سمية علي الجرذان عن الكاربامات الاصلية. ن-اسيل-ن-ميثيل كربامات فعالة بشكل جيد كمبيدات حشرية عن المركبات الاصلية في الفاعلية ضد الحشرات. بصرف النظر عن الفعل الابادي علي الحشرات فان لا يوجد مركب ن-اسيل -ن- ميثيل كاربامات طورت كمبيدات حشرية تجارية. حديثا قامت شركة يونيون كاربيد لفحص مركب جديد مشتق ن-اسيل للكاربوفيوران في الاختبارات الحلقلية تحت الاسم والرقم الكودي UCS4229.

- **ن-سلفينيل-ن-ميثيل كربامات**

مقارنة مع مركبات الاصلية اظهر مركب ن-سلفينيل -ن-ميثيل كاربامات سمية علي الثدييات وفعل ابادي افضل علي الحشرات واقل ضرر علي النباتات. من

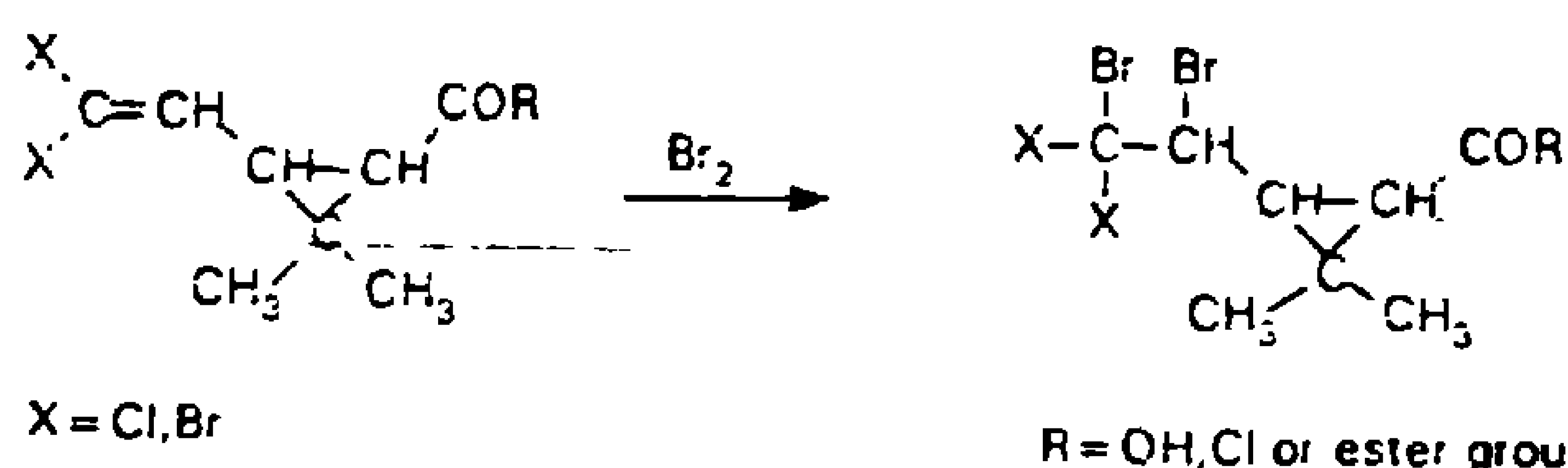
مجموعة ن-سلفينيل-ن-ميثيل كاربامات والكاربوسلفان والثيوديكارب طورت كمبيدات حشرية.





- البيرثريودز الاولية **Propyrethroids**

علي سلسلة الفينيل الجانبية للشق الحامضي للمشتقات البرومينية للبيرمثرين ، السيبرمثرين والدلتامثرين اظهرت فعل ابادي علي الحشرات والتي تقارن علي الاساس الجزيئي لمشتقات الدايهالوفينيل المقابلة. هذه الفاعلية يصعب ربطها مع التركيب بسبب وجود مجموعة الفينيل في الشق الحامضي والذي يحدد الفعل البيولوجي لهذه الاسترات.

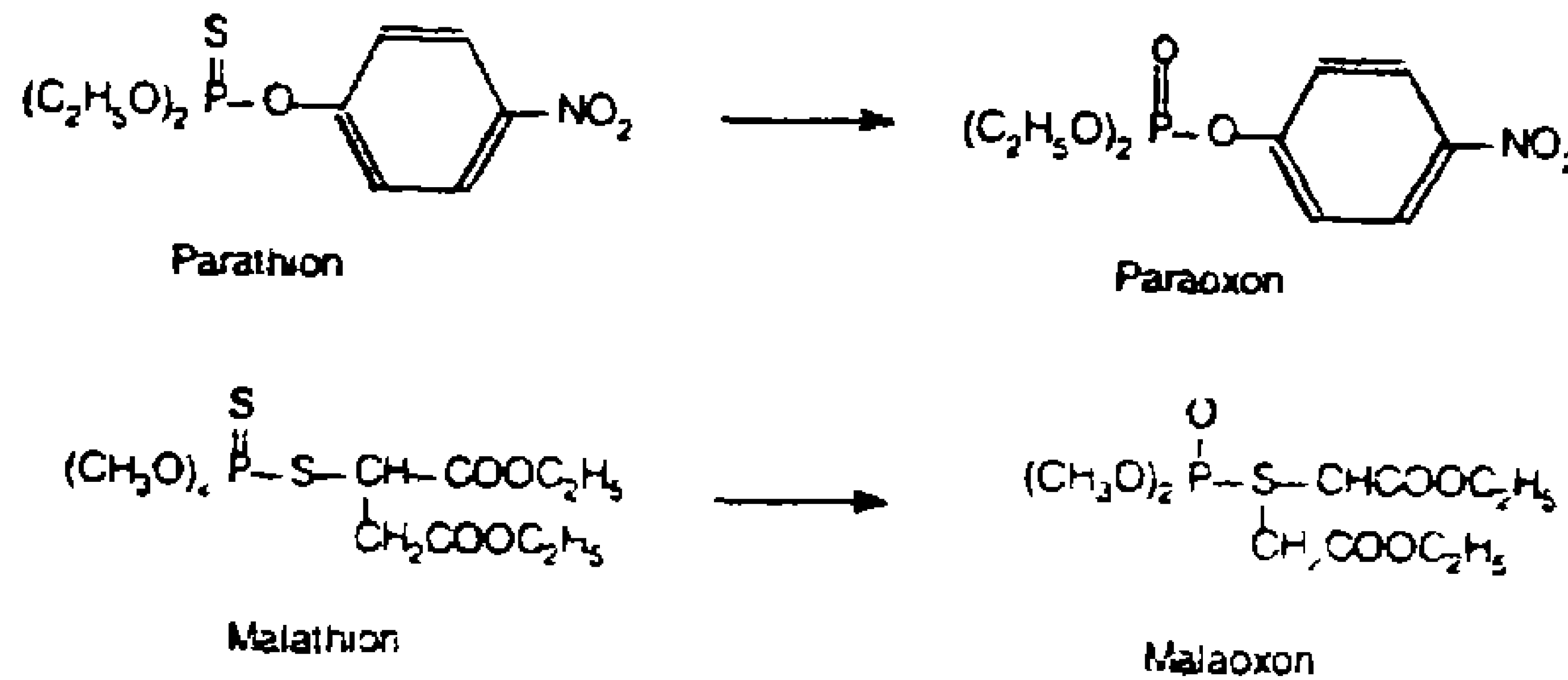


من المعروف ان المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية تتحول في وجود المعادن ومجاميع السلفيهيدريك SH او غيرها من المجاميع المختزلة الي دايكلوروفوس وهو السم الفعلي. لقد توقع ان فقد البروم الذي يؤدي الي استرات الفينيل مسئولة عن الفعل الابادي الفعال العالي علي الحشرات للبيرثريودز البرومينية. في خارج جسم

الكائن كان السيبرمثرين والدلتامثرين البرومينية يمكن ان تفقد البروم الي سيبرمثرين بواسطة السيستين او كبريتور الايدروجين.

المبيدات الحشرية الاولية من الفوسفات العضوية.

في الحالة النقية فان استرات الفوسفور ثيونات تعتبر مثبطات ضعيفة لانزيمات الكولين استريز. الفعل الابادي علي الحشرات لمركبات الثيونو هي نتيجة لفقد الكبريت التاكسدي Oxidative desulphuration للثيونوفوسفوريك في خارج جسم الكائن الحي. تحول الثيونو الي استرات اوكسو في الحيوانات تتسبب بواسطة نظم الاكسدة مختلطة الوظائف في الميكروسومات. في النباتات فان انزيمات فوق الاكسدة per- xxidrses و/او الضوء قد يلعب دورا في التحول الثيونو-اوكسو او فقد الكبرتة التاكسدية للثيونوسفوريك سلفر كما في الباراثيون والملاثيون.



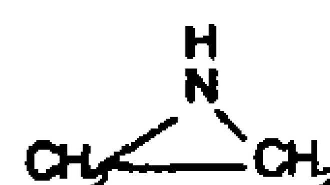
BIBLIOGRAPHY

1. Buchel K.H. Inseckten-Repellents Springer Verlog 1970.
2. Painter R.R. Pest Control, Acoolemic Press New York, 1967.
3. Jackbson M. Insect Sex Pheromes Academic Press, New York 1972.
4. Ibraski M.T. El. Insect harmones and Analogues 2, Agnew-Entomol 66, 1970.

المعقمات الكيميائية Chemosterilants

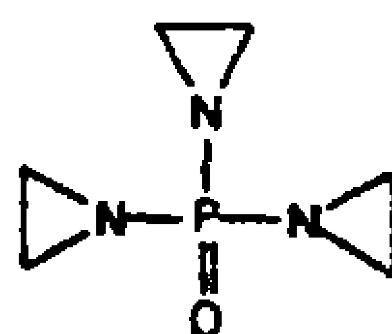
المعقمات الكيميائية عبارة عن مواد كيميائية تحدث العقم في الحشرات بما يمنع التكاثر. الفعل التعقيمي للمواد الكيميائية قد يرجع الي انه يتلف الكروموسومات بما يؤدي الي احداث طفرات قاتلة في السائل المنوي Semen للذكور او البيض الناضج للاناث، يفقد نشاط الحيوانات المنوية ، تحت تاثير المعقمات الكيميائية فان الاناث تفقد قدرتها علي وضع البيض ، تسبب تلف في الخلايا في المراحل الاولي من الانقسام او فقد الاسبرمات. معنظم المعقمات الكيميائية ترتبط بالمركبات عالية السمية مع تاثيرات طفرية ومشوهة خلقية وسرطانية. تقسم المعقمات الكيميائية الي مواد الكيلية ومضادات التمثيل وغيرها من المركبات المتنوعة.

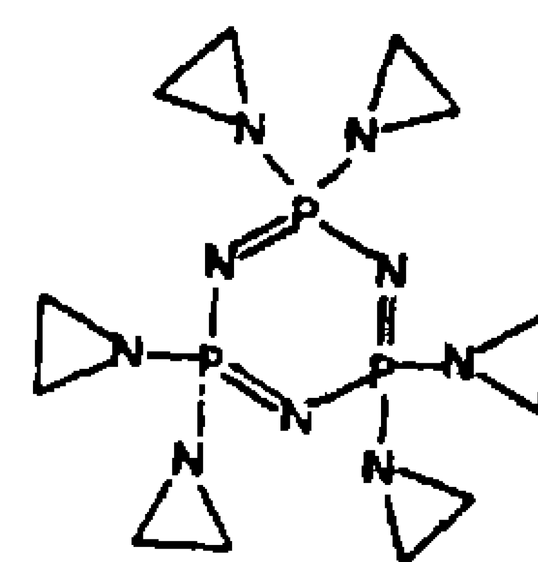
المركبات الالكيلية عبارة عن مركبات يتم فيها احلال ذرة الايدروجين في الجزئ بواسطة مجموعة الكيل. يسهل دخولها في تفاعلات الالكلة الكيميائية مع مختلف مركبات الخلية بما فيها البروتينات والاحماض النووية. المركبات الاكثر اهمية في هذه المجموعة هي:



ETHYLENE IMINE

Tepa
(1,1',1''-Phosphinylidynetrisaziridine)

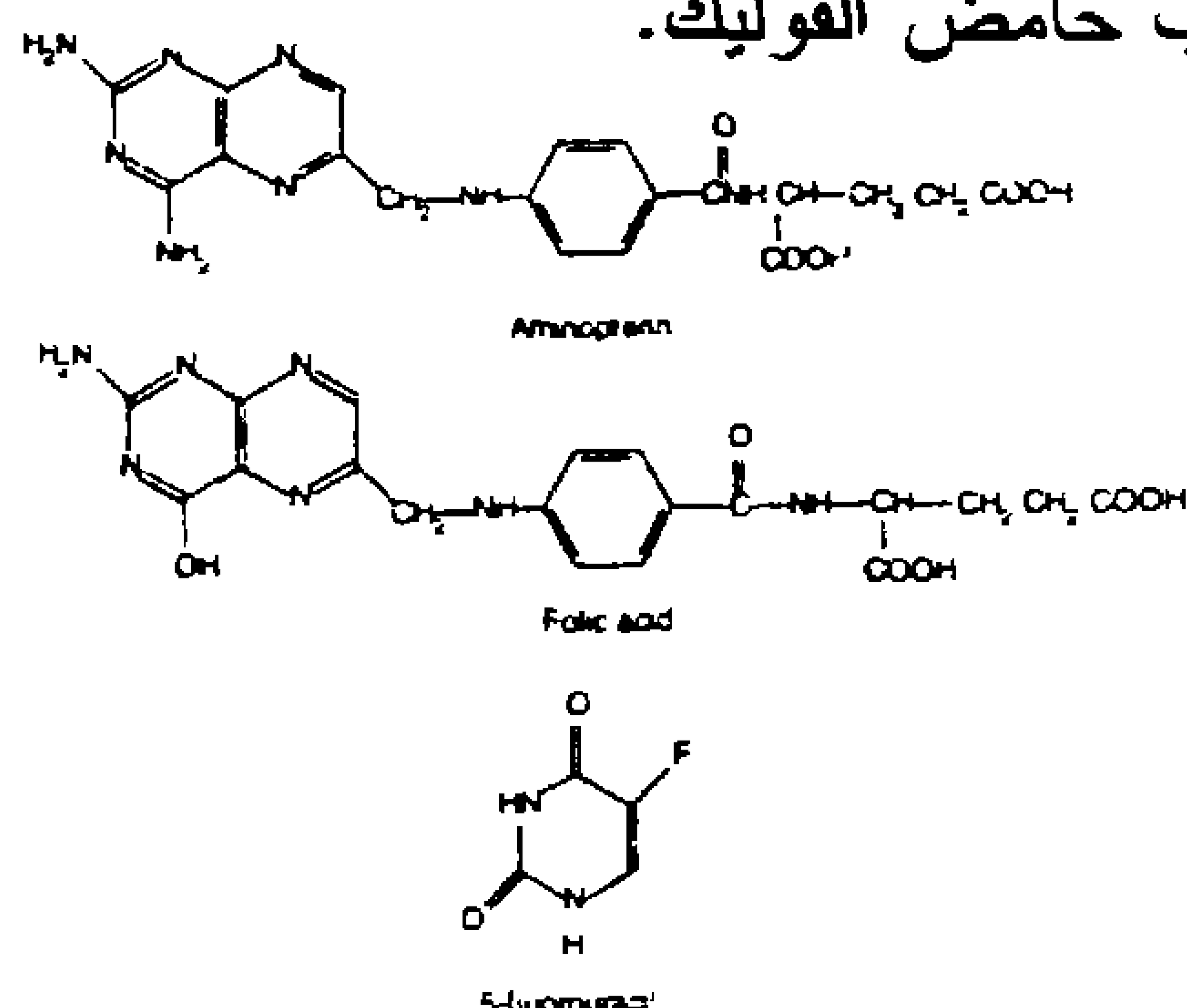




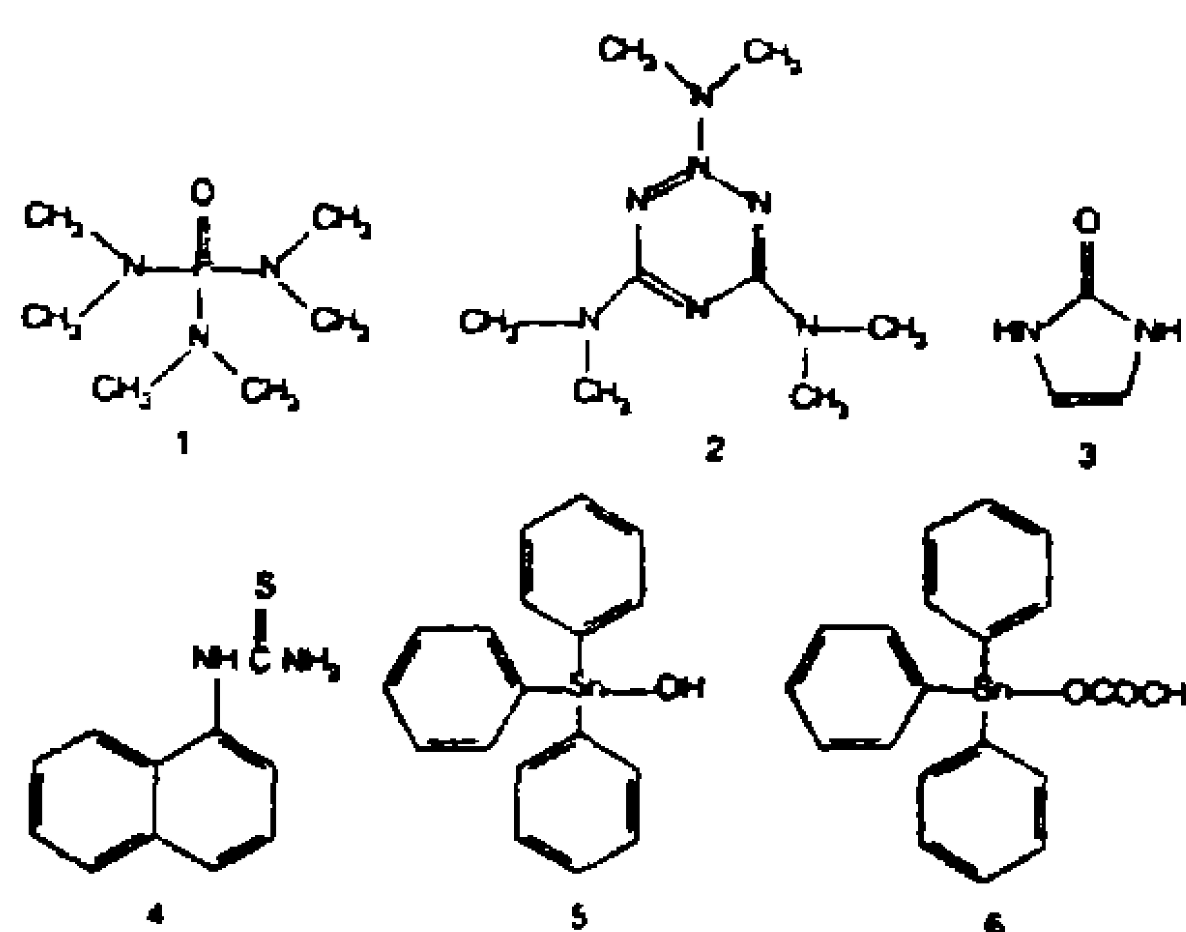
Apholate
(2,2,4,4,6,6-Hexakis(1-aziridinyl)-2,2,4,4,6,6-hexahydro-1,3,5,2,4,6,
triazatriphosphorine)

مضادات التمثيل Antimetabolites عبارة عن مواد ذات تراكيب قريبة جدا من نواتج التمثيل الطبيعية في الكائن الحي. عندما تدخل هذه المركبات جسم الكائن الحي فانها تحل محل هذه الممثلات في تفاعلات تبادل. عند دخولها جسم الحشرة فان هذه المواد تحفز بشكل عنيف تخليق الحامض النووي (الدنا ، الرنا) في نواة الخلايا

الجنسية. من بين مضادات التمثيل لحامض الفوليك فان افضل الامثلة هي: الميثوتريكسات (ن-بارا-٢,٤-داي امينو-٦-بيتريديل) ميثيل ، ميثيل امينو بنزويل جلوتاميكااسيد ، امينوبترين (٢و٤-داي امينوبيتريديل جلوتاميك اسيد والفلورويوراسيل وهي قريبة جدا من تركيب حامض الفوليك.



مركبات متنوعة: المجموعة الثالثة المتنوعة للمعقمات الكيميائية هي هيمبا (1) والهيميل (2) ومشتقات اليوريا والثيوريا ٤-اميدازولين -٢-و ان-(3) و ١-(١-نافثيل) -٢-ثيوريا (4)-ومشتقات تراي فينيل القصدير مثل ترايفينيل قصدير هيدروكسيد (5) والتريفينيل قصدير اسيتات (6).



BIBLIOGRAPHY

1. Buchel, K.H. Chemistry of Pesticides, Wiley, 1983.
2. Ascher, KL.S. and Nisrim S World Fer Penst control 1964.

الباب التاسع

تجهيز وتصنيع الكيميائيات الزراعية خاصة المبيدات بين التحديات ومسئوليات ومهام رجالات التخليق ومهندسي الكيمياء الصناعية

الفصل الاول: تجهيز الكيميائيات ومهام مهندسي وعلماء الكيمياء

الفصل الثاني: مختصر عن صناعة وتصنيع الكيميائيات الزراعية خاصة المبيدات

الباب التاسع

تجهيز وتصنيع الكيميائيات الزراعية خاصة المبيدات بين التحديات ومسئوليات ومهام رجالات التخليق ومهندسي الكيمياء الصناعية

بعد استعراض الاسس العلمية للحصول علي المركبات العضوية بعيدا عن العشوائية وفي ظل نظام محكم تم تصميمه بدقة واثبتت دراسات الجدوي اهمية ومردودات هذا العمل من كل النواحي الكيميائية والعلمية والاقتصادية وغيرها اتضح بما لا يدع مجالا للشك او المزايدة صعوبة هذا العمل واستثماراتة المحفوفة بالمخاطر. تزداد هذه الصعوبات اذا كان المركب محل التخليق ثم التصنيع ذات نشاط وفعل حيوي دوائي او صناعي او مبيد يكافح الافات. لقد قلنا في مواضع كثيرة من هذا الكتاب ان التخليق مجرد خطوة اولي رغم صعوبتها والتحديات التي تجابهها وحتي مع افتراض النجاح والوصول الي المركب المرغوب الا ان المنظومة لا تقف عند هذا الحد بل يتبعها خطوات وخطوات تستهدف بداية تنقية المركب من اية شوائب تتكون اثناء التخليق والتجهيز ثم ياتي العمل الشاق من تحت مظلة ما يعرف بتقويم المخاطر وعندما يتاكد من الامان النسبي للمركب النقي يبدا التفكير والتخطيط لعمليات التجهيز والتصنيع بداية بالمستويات الصغيرة ثم تتدرج حتي الوصول الي مهندسي التصنيع والمصانع في عمليات متتابعة ومضنية لكل منها محاذيره ومحدداته واخطاره. اذا كانت المركبات الكيميائية التي تيسرت من خلال التكنولوجيا الكيميائية تتعدي مئات الالوف فلنا ان نتصور هذا الجيش الجرار من العلماء والبحاث والفنيين والتجاريين ومهندسي الصناعة ورجالات البيئة والتشريع والقنوانين وغيرها الذين شاركوا كل في مجاله في الوصول الي واقع ملموس في صورة مركب كيميائي ذات خصائص ومواصفات متميزة. يحقق فوائد محسوسة مرغوبة مع ضرورة قبول حد بسيط من المخاطر والاضرار حيث اننا نتعامل مع مركبات ذات انشطة حيوية ولكنها مواد كيميائية في المقام الاول. لا غرابة اذا قلنا انه تم تخليق مئات الالوف الاخري من مركبات لم يكتب

لها النجاح او الظهور في الاسواق بشكل تجاري بسبب عوامل كثيرة حالت دون الهدف من اهمها كما سبق القول الامان البيئي واقتصاديات الانتاج. هذا الوع لا يدخل تحت مسمي الفشل لان كيميائي التخليق حقق المهام المطلوبة منه وتوصل الي المركب من خلال تفاعلات كيميائية مدروسة وممكنة تحت ظروف مناسبة ولكن ما بعد ذلك النجاح شئ اخر خارج مهام كيميائي التخليق او كيميائي التجهيز او التصنيع حيث يتبع تطوير المركب خطوات التخليق والتقييم الحيوي ودراسات الامان.

الفصل الاول

تجهيز الكيميائيات ومهام مهندسي وعلماء الكيمياء

لقد ذكرت قبلا ان وراء العمل في ترسانة الكيميائيات جيش جرار من البحاث والفئات الاخري وللتدليل علي هذا القول اشير لما كان علية الوضع منذ اكثر من ثلاثين عاما مضت وبالتحديد في اوائل السبعينات وفي معقل الصناعات الكيميائية في امريكا حيث كان يعمل ما يزيد عن ٥٠٠٠٠ (خمسون الف) مهندس كيميائي.

كان هذا العدد الرهيب في تخصص واحد موزع علي القطاع الصناعي الخاص والحكومي والجامعات والمعاهد الاهلية التي لا تسعي للربحية. لقد كان هناك حوالي ١٩٠,٠٠٠ (مائة وتسعون الف) فرد يشتغلون في مجالات الكيمياء والهندسة الكيميائية. لقد اظهرت دراسات الحصر علي مهندسي الكيميائيات ان حوالي ٧٧% منهم يعملون في القطاع الخاص والباقي ٢٣% يعملون في الجهاز الحكومي وفي التعليم الي غير ذلك من الجهات والبعض يعمل في استقلالية تامة من خلال مشاريع خاصة. لقد شمل هذا الحصر كذلك المجالات الفعالة والواعدة التي يستخدم فيها مهندسي الكيميائيات في الصناعة واتضح انهم يعملون في مجالات متطابقة وفي اكثر من مجال واحد. بالرغم من قدم هذه الاحصائية الا انها تعطي مؤشرات عن مهام ومسئوليات مهندسي الكيمياء.

المجـــــــال		١٩٦٣	١٩٧٣
البحوث	Research	%٤٧	%٢٢
التطوير	Development	.....	٢٦
الادارة	Administration	٣٨	٢٦
عمليات التجهيز	Process	٣١	٢٨
التصميم	Design	٢٦	٣١
الانتاج	Production	٢٤	١٢
الاستشارات	Consulting	١٤	٢٣
التسويق والتجارة	Marketing & business	١٢	١٢
الصيانة	Maintenance	١٠	٥
الشراء	Purchasing	٨	٧
مجالات اخري	Other	١٣	١٥

يجب ان يكون مهندس الكيمياء علي دراية كاملة باساسيات الكيمياء العضوية والتفاعلات والتحولات وغيرها كما يجب ان يتدرب جيدا وبصفة دورية علي كل العمليات الكيميائية بسبب توقع مشاركتة في كل العمليات التخليقية وفي كل المراحل وكلما كانت خبراتة اكثر كلما كانت اسهاماتة في التحضير والتجهيز والتنقية والتصنيع اكثر كثيرا مما يجعل من التكاليف امرا مقبولا ومحتملا. للاسف الشديد حاولت ان اجد عندنا في مصر مثل هذه الاحصائيات والبيانات دون جدوي بالرغم من ان صناعة الكيميائيات الزراعية واعدة وتستحق الجهد ....

لاجراء عمليات تجهيز الكيميائيات علي نطاق تجاري بما فيها التحولات الكيميائية والعمليات الطبيعية في أي مصنع للكيميائيات والاجهزة المقترحة علي نطاق التصنيع وخبرات الهندسة الكيميائية وغير ذلك من المجالات يجب ان يكون الكيميائي علي دراية كاملة بكل هذه النواحي. الحقيقة ان قطاع الصناعات الكيميائية تطور تطورا رهيبا في كل شئ خاصة الامكانيات والمعدات والاجهزة ناهيك عن الخبرات العلمية والبحثية والهندسية والبيئية والتسويقية وغيرها. حتي المصنع نفسة ينشا من خلال تصميم جيد ومدروس بداية من الموقع ومواد البناء ومصادر الطاقة واجراءات الامان وسبل التخلص من العوادم والنفايات .... الخ وكل هذا يشترك في الاختيار ومتابعة التنفيذ في بعض الجزيئات المهندس الكيميائي. اذا تركت العملية لرجالات المباني والانشاءات فقط دون مشورة مهندس الكيمياء قد لا يتم الاختيار المناسب لمواد البناء والتشطيبات مما قد يؤدي الي تاكل المباني بسبب الكيميائيات المتصاعدة او المستخدمة من وفي التفاعلات الكيميائية. لكل صناعة التشريع الخاص بها علاوة علي التشريعات العامة الخاصة بالامان والامن الصناعي ومع هذا فان تشريعات الصناعات الكيميائية اشد صرامة خاصة ما يرتبط منها بالتحولات الكيميائية والتي نتطلب اجهزة متقدمة خاصة للاجراء والكشف عن سلامة الخطوات المتبعة فيها والسيطرة علي كل خطوة مهما كانت صغيرة. في هذا المقام اضيف ان من بين مهندسي الكيمياء من يضطلعون

بمهام تصميم المصانع وهذا المجال ذات طبيعة خاصة ويحتاج خبرات كبيرة وكلما زادت الخبرة كلما تحقق الهدف بسرعة وباسهل طريق.

من اكثر المهام في تخليق وتجهيز وصناعة الكيميائيات بما فيها المبيدات اهمية ووجوبية ما يتعلق بتجنب الشوائب في المواد الخام بسبب ما تاكد من خطورة معظم هذه الشوائب علي جودة المنتج وامانه النسبي بل وتاكد مع العديد منها تاثيراتها الطفرية والسرطانية واحداثها للتشوهات الخلقية وغيرها من التاثيرات التوكسيكولوجية علي المدي البعيد من جراء التعرض المستمر والطويل لهذه الكيميائيات غير المرغوبة. وجود الشوائب من عدمه يدخل تحت ايدي كيميائي التخليق والتفاعلات الكيميائية. لذلك كانت عمليات التنقية للتخلص من هذه الشوائب او تقليل وجودها بقدر المستطاع للحدود تبعا للمواصفات القياسية للمركب محل التخليق والتجهيز والتصنيع. المهمة الثانية تتمثل في اتباع منظومة التفاعلات الكيميائية المناسبة والمنصوص عليها في خطة التجهيز بالخطوات والجواهر الكشافة والمواد المتفاعلة المحددة دون اجهاد غير مدروس او عشوائي حتي لا يحدث خلل في مسارات التفاعل بما يؤدي الي نقص الانتاجية والجودة سواء بسواء. من اخطر المهام تحقيق الانتاجية المحصولية المخطط لها والمحددة مسبقا ونفس الشئ يقال عن النقاوة لان عدم تحقيق الانتاجية والنقاوة المستهدفة معناة عدم الالتزام بمنظومة التفاعل مما ينتج في مخاطر من جراء وجود شوائب في المنتج النهائي ذات تاثيرات توكسيكولوجية. لتحقيق هذه المهام او المتطلبات لابد ان يكون هناك نظام للتحكم والسيطرة علي مجريات عملية وخطوات التجهيز من خلال التحليل الدوري الملتزم والامن لكل ما يجري بداية من تجهيز المواد المتفاعلة والمساعدة ان وجدت. كذلك لابد ان يتوفر نظام للكشف عن الجودة بالاجهزة المتقدمة مهما كانت مكلفة لاننا نتعامل مع كيميائيات سامة وخطيرة ويفضل ان تكون الاجهزة متطورة وتعمل اليا تجنبا لاخطاء الفريق البحثي. كل هذا لايحقق الا من خلال قياسية التصميم والخطوات والتنفيذ بداية من البحوث ثم التطوير والتصميم. كما سبق القول هذه

منظومة لا تقبل الخلل في أي جزئية لان أي خلل مهما كان ضئيل قد يحدث انعكاسا خطيرا علي الانتاجية المحصولية والنقاوة وهما عصب المركب الكيميائي.

ليست المنظومة قاصرة علي التخليق والتجهيز والتصنيع فقط ولكنها تمتد لتغطي جزئية نقل المنتجات من الصانع الي المستهلك ايا كان تاجر جملة او تجزئة او حتي المستفيد النهائي وهو الفلاح حيث يشترط ان يتم نقل المنتجات في عبوات نظيفة اقتصادية وبطريق اقتصادي. كذلك فان حماية العاملين بالمصنع وحماية المصنع نفسة تستوجب اتخاذ كل الاحتياطات واجراء العمليات باسلوب غير ضار ولا يمثل خطورة تذكر باي صورة من الصور. لضمان حماية الصناعة من المنافسة الضارة من المصادر الاخري ومع الكيميائيات المشابهة التركيب والاستخدام وكذلك ضمان تحقيق عائدات مجزية لهذا الكم الضخم من الاستثمارات في البحوث والتطوير وانشاء المصنع يجب حماية الخطوات والعمليات الكيميائية التي اجريت في سبيل الحصول علي المركب وكذلك الاجهزة التي استخدمت في التخليق والتصنيع من خلال براءات الاختراع وحقوق الملكية وكل هذا ما يعرف بنظام الحماية بالاحتكار patent لفترة محدودة تختلف من بلد لاخر تبعا للنواحي المعمول بها في هذا الشان والتي تتراوح من ١٥-٢٠ سنة.

لضمان التقدم والتطور في عملية التجهيز والتصنيع بالجودة المطلوبة والمنافسة المطلوبة مع ضمان استمرار تحقيق عائدات مجزية دوما وتجديد المعدات والاجهزة والبيئة الاساسية والاحلال المستمر لكل ما ينتهي عمرة الافتراضي يجب اتخاذ الاجراءات والاهتمام بالتجديد وتوفير الاموال اللازمة لاستمرار عمليات البحوث والتطوير R&D. من اهم النقاط والمتطلبات ضررة منع تلوث المجاري المائية والحاق الاضرار من جراء التداخل مع حقوق الملكية للمناطق المحيطة والمجاورة للمصنع كما يجب تجنب صرف المواد السامة سواء في الهواء او في المجاري المائية في منطقة المصنع وحولها. مازلت اتذكر انه خلال زيارتي لاحد مصانع تخليق وتجهيز وتصنيع احد المبيدات الفوسفورية العضوية في احدي الشركات اليابانية تاكدت ان ما ينفق علي

النواحي البيئية للمصنع وحولة يفوق بمرات عديدة ما ينفق في انشاء واقامة المصنع. لقد شاهدت عمليات جمع مخلفات المصنع الصلبة والسائلة وكيفية معالجة المياة الملوثة ثم صرفها في المجاري المائية بعد التاكد من نظافتها وازاحة الملوثات وري الاشجار بها وتربية الاسماك فيها للاستهلاك الادمي. لقد رايت علي سطح المصنع كميات هائلة من مواد امتصاص الملوثات الغازية المتطايرة التي تصدر من المصنع حماية للهواء والعاملين في المصنع وفي المنطقة المحيطة ناهيك عن كل اجراءات الامان والحماية للعاملين وخلال واثناء كل عملية من العمليات الجارية.

لقد تم استعرض الاسس والاساسيات المختلفة للنظم المتبعة والمتتابعة في عمليات التصنيع الكيميائي بما يضيف ويدعم العمليات الطبيعية العريضة والواسعة الاستخدام وكذلك التحولات الكيميائية ومهام وما يقوم به مهندس الكيمياء وهو مدون في ١٥ جزئية نذكرها في النواحي التالية في جدول (٩-١):

جدول (٩-١): العمليات الكيميائية وما يقوم به مهندس الكيمياء من اعمال

١- البيانات الكيميائية الاساسية:

- المحصولية الانتاجية للتفاعل، كيف يسير التفاعل نحو تحقيق هدفة.
- تحول التفاعل، كيف يسير التفاعل بفاعلية وكفاءة كما يتضح من التوازن بين المواد.
- حركة وتحفيز وسرعة التفاعل، كيف يسير التفاعل وباي سرعة.
- الديناميكيات الحرارية، تغيرات الطاقة المشتركة في التفاعل الكيميائي وتلك المطلوبة كحرارة تسخين خارجية او مصدر للطاقة خارجي.

٢- كيميائية القطفة في مقابل عمليات التجهيز المستمرة

٣- خرائط الانسياب Flowcharts

تمثل العملية الكيميائية وتعمل كاساس للتصميم واجراء العمليات في وحدة الانتاج الصغيرة وفي المصنع.

- وحدة العمليات والتغيرات الطبيعية.

- التحولات الكيميائية.
- المعدات.
- توازن المادة وتوازن الطاقة والعمالة والتشغيل.
- العمالة والاستخدامات.

٤- تصميم وتنفيذ العملية الكيميائية المختارة (بما فيها تطبيق كل ما في هذا الجدول فعليا في مصنع فعلي):

- اختيار العملية.
- التحليل الاحصائي للتخطيط الفعال والتنفيذ في المصانع التجريبية ومصانع الانتاج.
- مصنع التجريب كخطوة وسطية بين الكيميائي في المعمل ومهندس الانتاج الكيميائي.
- المعدات.
- التاكل بواسطة المواد المتفاعلة او المنتجات او مدي دوام صلاحية المعدات ومواد البناء.
- عمليات استخدام الاجهزة والالية.
- التفريغ العالي.
- الضغط العالي.
- المبردات.
- عزل المصنع عن اماكن السكني ونفس الشئ مع الاجهزة والخطوات كان تكون في بيوت معزولة من الاخرين او حجرات معزولة كذلك.

٥- التحكم في العملية الكيميائية وتشغيل الاجهزة:

- التحكم بالكمبيوتر او اية وسائل اخري في التفاعلات لضمان تجانس المنتجات.
- الالية او الاتوماتيكية: تجميع البيانات وديناميكية العملية.

٦- اقتصاديات العملية الكيميائية:

- العمليات المنافسة.

- المواد وتوازن المواد.
- الطاقة والتوازن فيها.
- العمالة ووسائل العمل.
- الانفاق ومنها التامين والادارة والاستشارات والضرائب.
- راس المال (النقود) والفوائد.
- راس المال مرة اخري المطلوب لتجديد المستلزمات التي انتهي عمرها الافتراضي.
- الاصلاح والصيانة.
- التكاليف الشاملة.

٧- **تقييم السوق.**

- الاحصائيات ونمو السوق.
- الثبات.
- نقاوة وتجانس المنتج.
- الظروف الطبيعية للمنتج.
- عبوات تعبئة المنتج.
- المبيعات والخدمات المرتبطة به.

٨- **مواقع المصنع.**

٩- **الامان:** الاضرار مثل الحريق او المواد السامة.

١٠- **بناء المصنع:** تسجيل المهندسين.

١١- **ادارة الانتاج والانشطة:** تدريب العاملين بالمصنع

١٢- **البحوث والتطوير.**

١٣- **براءات الاختراع وحقوق الملكية والاحتكار Rtents**

١٤- **النظم الكيميائية**

١٥- **مصادر المعلومات.**

✎ البيانات الكيميائية الاساسية Basic chemical data

الكيمياء من العلوم الاساسية التي حافظت علي صناعات الكيميائيات علي مر العصور. من المهام البارزة لمهندسي الكيمياء استخدام الكيمياء لعمليات خاصة من خلال الاستخدام العلمي المنسق والاساسيات الهندسية. لتحقيق هذه المهام بكفاءة وفاعلية فان مخرجات الكيميائي يجب ان تؤخذ من معامل البحوث ثم تترجم الي واقع لعمليات كيميائية اقتصادية. مهندس الكيمياء دائما معني ومهتم بالنواحي الاقتصادية لكيمياء عمليات التجهيز والتخليق وكذلك بالانتاجية المحصولية وكذلك التحولات الكيميائية والمعدلات التي يعبر عنها في تباين وليس في تماثل مع الاتزان واوقات الدوام وسرعة التفاعلات. الكفاءة التشغيلية لمصانع الكيميائيات يعبر عنها في معايير الانتاج والتحول وهذه يمكن التعبير عنها من المعادلات:

$$\frac{\text{النسبة المئوية للمحصول}}{\%\ \text{Yield}} = \frac{\text{١٠٠ X الكمية بالمول للمنتج الاساسي}}{\text{الكمية بالمول الاساسي المكافئ للاختفاء الصافي لمادة التفاعل الاساسية}}$$

$$\frac{\text{النسبة المئوية للتحول}}{\%\ \text{Conversion}} = \frac{\text{١٠٠ X الكمية بالمول للمنتج الاساسي}}{\text{الكمية بالمول للمنتج الاساسي المكافئ لمادة التفاعل الاساسية المشحونة}}$$

مثال ذلك ما يحدث عند تخليق الامونيا علي درجة ١٥٠ ضغط جوي و ٥٠٠°م فان المحصول يكون باستمرار ٩٨% بينما التحول يكون محدودا بالاتزان بحوالي ١٤% وهذا يعني ان ٨٦% من الشحنة لا تتفاعل ويجب ان يعاد تدويرها. في بعض الحالات تحدث نفس الارقام والنسب مع تخليق الميثانول. هدف مهندس الكيمياء فيما يتعلق بالتكاليف الحصول علي ارقام تحول قريبة او تماثل الانتاج بقدر الامكان. هذا ليس

اقتصادي مع تفاعل الامونيا بسبب قلة الاتزان عادة. حيث ان الطبيعة المنخفضة لتحولات الامونيا والميثانول يكون مطلوب اجهزة او وحدات اكبر ٤-٥ مرات عن الوضع الضروري الطبيعي اذا كانت قيم التحول قريبة من الانتاجية. مع تغيير ظروف التشغيل قد يزيد الاتزان ومن ثم يزيد ويحفز التحول. في حالة تخليق الامونيا فان هذه المنظومة تتاثر بارتفاع ضغط التشغيل ولكنها تحتاج لاجهزة عالية التكاليف. بالاضافة فانه يجب تحقيق وقت كافي في اجهزة التفاعل بما يسمح بالتفاعل بالاقتراب من الاتزان.

- **الحركيات kinetics**: سرعة التفاعل الكيميائي تكون بطيئة جدا في بعض الاحيان بما لا يحقق اقتصاديات العملية ومن ثم تصبح دراسات التحفيز ضرورية. لم يكن معروفا حتي جاء العالمان هابر وبوش ان معدل هيدروجينية النتروجين للحصول علي الامونيا يمكن زيادتة بسهولة وبشكل كبير بالملامسة مع العامل المساعد الحديد مع تحفيز بنسبة مئوية صغيرة مع اكسيد البوتاسيوم K2O واكسيد الالومنيوم Al2O3 مما جعل التفاعل الكيميائي لتخليق الامونيا اقتصادي من الناحية التجارية.
- اتزان المادة وتغيرات الطاقة واتزان الطاقة يجب ان تكون في حسبان أي مهندس كيميائي تخطط لاي تفاعل تجاري. اساسيات الديناميكا الحرارية تعطي بيانات طبيعية وكيميائية كذلك عن المواد المتفاعلة ونواتج التفاعل. بالاضافة الي ذلك فان الديناميكا الحرارية المرتبطة بالطاقة الحرة تعطي الظروف التي تمكن من تحقيق التفاعل وجعلة ممكنا. خلال هذه الجزيئة فان العديد من التفاعلات تتبع تفاعل الحرارة Δ.H هذا يعبر عنه بعامل Δ.H – عندما يفقد النظام او تنفرد حرارة.

عمليات القطفة في مقابل العمليات المستمرة

Batch versus contineous processing:

في اتجاه عمليات التحضير المستمرة يكون معاكس لعمليات التحضير الصغيرة (القطفة Batch) خاصة في العمليات الكبيرة حيث ان استخدام الاجهزة مع هذه العمليات الكيميائية يتضمن ليس تسجيل الحرارة والضغط والحجم بالضرورة ولكن يتطلب اقصي اتجاه للتحكم والتصميمات الاوتوماتيكية للانحرافات غير المطلوبة عن المعايير والنواحي القياسية الموضوعة. الان تستخدم حاسبات الية متقدمة توفر العمالة والوقت في حالات كثيرة ومتزايدة للسيطرة والتحكم في الخطوات المعقدة في بعض العمليات الكيميائية خاصة مع الانتاج المستمر واسع المدي. عمليات القطفة مازالت تستخدم علي نطاق واسع خاصة مع مستوي الانتاج الصغير او عندما يكون الامان المطلوب في ظل ظروف تداول الكميات الصغيرة مرة واحدة كما في حالة العديد من حوادث الانفجارات.

العمليات الاولية لتحضير العديد من الكيميائيات تجري من خلال تشغيل القطفة ولكن في حالة اشباع السوق قد يحدث تغير الي العمليات المستمرة في الانتاج. ان خفض التكلفة للوحدة الانتاجية غالبا تكون القوة الدافعة وراء أي تغيير من مستوي لاخر. مع زيادة حجم الانتاج فان مهندس الكيمياء علية حساب النقطة التي عندها تكون تكاليف العمالة والبحوث واستخدام الاجهزة والمعدات المستمرة سوف تلائم عمليات التحضير والانتاج المستمر مع وحدات استثمار منخفضة وتكاليف تشغيل قليلة مع جودة اكثر تجانسا.

خرائط عمليات التشغيل المتعاقبة او المتتابعة Flowcharts

خرائط التشغيل توضح التتابع المتناسق لتحولات وحدة الكيمياء ووحدة التشغيل وهذه تعتبر اساسيات العمليات الكيميائية. هذه توضح نقاط الدخول للمواد الخام واي طاقة ضرورية وكذلك نقاط التخلص من المنتج والنواتج الثانوية. في حالة تقييم العملية من المفهوم النهائي فان العديد من الخرائط تجهز كمسودات. في البداية تكون مسودات

غير دقيقة تقول باستمرار وبتفعيلات اكثر مع تدعيمها ببيانات كمية ومعلومات اكثر مع تقدم المهمة في النظام المطلوب بواسطة قاعدة العمليات الكيميائية. ليس مطلوبا وصف اضافي للاجهزة او تفصيلات التشغيل وكذلك التفاعلات العامة التي توجد في خرائط اعدت بواسطة مهندسين ذوي مهارات كبيرة والتي تتضمن ليس المواد فقط ولكن العمالة والامكانيات.

اختيار وتصميم وتشغيل العملية الكيميائية:

النواحي الداخلية intrinsic في أي عملية كيميائية تعتبر من التصميمات الابتدائية الدقيقة والمرنة. هذه قد تكون بسيطة او معقدة اعتمادا علي المصنع والخطوات المطلوبة. في حالة المصانع المعقدة يوجد متخصصين يسمون احيانا مهندسي العمليات وهم ذوي خبرة كبيرة في مختلف النواحي الحديثة لتصميم عمليات التصنيع الكيميائي (جدول ٩-١). الخبرات العملية ضرورية عند مهندس التصميم القائد بما يمكن من رؤية وحل المشاكل في المصنع مثل الصيانة وتشغيل مختلف الاجهزة المطلوبة. المستشاريين ذوي الخبرات العريضة سواء كانوا افرادا او مهندسي الكيمياء موجودين للقيام بتصميم وانشاء مصانع الكيميائيات بالطرق المناسبة.

المصانع الصغيرة التجريبية Pilot plants:

كقاعدة عامة فان تجارب تطوير المصنع التجريبي ضرورية لتضييق الفجوة بين نتائج المعمل والتصنيع الكيميائي. لذلك فان التصميم والتجريب في المصنع الصغير يجب ان يسيرا جنبا الي جنب توفيرا للوقت والنفقات. مهندس التصميم الكيميائي يجب ان يخطط للمصنع الصغير بعناية باستخدام التحاليل الاحصائية للخطوات الضرورية لتحديد الاجابات علي الاسئلة المثارة حول عمليات التصنيع الفعالة. يجب اجراء هذا العمل في اقل وقت واقل مجهود حيث ان هذه المصانع التجريبية ليست رخيصة. بالاضافة الي ذلك خاصة في حالة العمليات الجديدة فان المصنع التجريبي يجب ان يقام وينشا باجهزة مماثلة تماما لتلك المستخدمة في مصنع الانتاج التجاري للتاكد من الاسئلة

المثارة عن التاكل وتجنب حدوث اخطاء قاتلة وان حدثت تكون علي مستوي صغير وكذلك لتحقيق عائدات ومكاسب علي المستوي الاكبر.

كذلك يكون ارخص تصحيح الاخطاء عن طريق التجريب في مصنع التجريب الصغير مع بعض العمليات الكيميائية الجديدة فان مصنع التجريب يظل يعمل ويؤدي وظيفة حتي بعد ان يدخل المصنع الرئيسي التجاري في التشغيل للقيام باية دراسات تستهدف تحسين عملية الانتاج بناء علي اقتراحات الاقسام البحثية ومسؤلي التشغيل. بالطبع تكون تكاليف القيام بتجريب في المصنع الرئيسيعالية للغاية. مهندس الكيمياء الحديث يكون ملم ومدرك وفي ذهنة اخر البيانات المتوفرة بما يساعد في تطوير وتوسيع المصنع التجريبي بما يتناسب مع المصنع الرئيسي. في النهاية قد يكون مطلوبا اخذ عينات من المنتج الجديد من المصنع التجريبي لاختبار استيعاب السوق والتسويق.

الاجهزة والمعدات equipment:

في هذا المقام نحن لسنا في مجال استعراض الاجهزة المطلوبة في مصنع الكيميائيات بما فيها المبيدات. من الاهمية اعتبار الاجهزة بما يتفق مع اوصاف عمليات التصنيع المختلفة وما هو موضح في الخرائط الاستدلالية عن هذه العمليات. من جهة اخري فان أي مهندس كيميائي يجب ان يبدا العمل منذ البدايه وفي مرحلة مبكرة جدا حتي يصبح علي المام كافي ودراية بالاجهزة والمعدات الصناعية مثل والمرشحات وابراج التقطير ومولدات النتروجين ومولدات السلفونات. يصدر كل عام كتالوج عن الهندسة الكيمائية يتضمن كل المعلومات المناسبة عن الاجهزة الفعلية التي يستطيع كل منتج ان يقدمها.

☑ التاكل ومواد البناء Corrosion, Materials of construction

في مصانع الكيميائيات فان الاستكمال الناجح للتفاعلات الكيميائية وصيانة الاجهزة تعتمد ليس فقط علي شدة وقوة المواد ولكن ايضا علي الانتخاب المناسب لمقاومة التاكل ومنع تاثيرات ارتفاع الحرارة والضغط. من النادر اكتساب خبرات عن

الفشل الميكانيكي الا اذا حدث تاكل سابق او ضعف من جراء التاكل الكيميائي علي المادة المستخدمة في البناء والانشاءات في المباني او الاجهزة. التاكل يعتبر من العوامل المؤثرة في تدهور الاجهزة خاصة وصلات المفاعلات ذات الانابيب المستمرة. يمكن تقليل هذا التاثير عن طريق تجنب الاقطار الصغيرة مع حدوث الثنيات. في بعض الحالات لا يمكن تجنب التاكل او منعة ولكن يمكن تقليلة. التقدم الذي حدث في الهندسة الكيميائية وهندسة المعادن اسفر عن توفير مواد مقاومة للتاكل : صلب مغطي بالمطاط ، كربون مرتبط بالرتيج النتتالم لمقاومة حامض الايدروكلوريك ، الصلب غير القابل للصدأ المقاوم لفعل حامض النتريك المائي والاحماض العضوية حتي تحت ضغط والنيكل والصلب المكسو بالنيكل لمقاومة المحاليل القلوية الباردة او الساخنة. لقد اصبح الان متوفرا مواد بوليميرية عضوية مختلفة وراتنجات وبلاستيك فعال ومفيد جدا ضد التاكل. من بين مواد الانشاء التي تستخدم بواسطة مهندس الكيمياء توجد منتجات شائعة وبعضها نادر مثل الطوب والحديد والاسمنت والخشب من جهة والبلاتينيوم والتانتاليوم والفضة من جهة اخري. في جميع الحالات تجري اختبارات لم تكون تجري مع الكيميائيات المعملية عالية النقاوة ولكن مع التراكيب التجارية من الكيميائيات ليس فقط التي تستخدم في المصنع ولكن علي المواد الفعلية التي تستخدم في الانشاء والبناء. اذا وجدت بعض الملوثات ولو بكميات صغيرة في المادة الخام التجارية فقد تؤثر بشكل مؤثر علي حدوث التاكل. مثال ذلك الهجوم علي الالومنيوم بواسطة حامض النتريك المخفف الذي يحتوي علي اثار من الهالوجين.

التحكم في التصنيع الكيميائي واستخدامات الاجهزة

في الوقت الراهن توجد نظم الية مع استخدام الاجهزة للتحكم في عمليات التفاعل الكيميائي. توجد مصانع مجمعة "Packaged plants" تعلن عن انتاج وتصنيع الايدروجين والاكسجين وحامض الكبريتيك وغيرها من الكيميائيات الاخري. في الولايات المتحدة الامريكية واماكن اخري تستخدم قواعد البيانات واجهزة الكمبيوتر في تشغيل نظم الكيميائيات المعقدة كما في الكيميائيات النقية والمطاط والصناعات

البترولية. المهندس الكيميائي ليس علية ان يختار اجهزة بسيطة لتسجيل الحرارة والضغط ولكن علية اختيار الالات والمعدات المناسبة بشكل عقلاني للتحكم والسيطرة علي ظروف التشغيل المطلوبة. في العمليات المستمرة علي المستوي الكبير في صناعة الكيميائيات يكون علي العاملين ومهندسي الكيمياء الاشراف الدقيق لصيانة المصنع وجعلة في انسب وضع للتشغيل. تحت هذا النوع من الصيانة تلعب الاجهزة دورا هاما. عندما يكون تصنيع الكيميائيات علي المستوي الصغير او عندما لم يكن المصنع مطورا لخطوات الانتاج المستمر يفضل اللجوء لاسلوب انتاج القطفات والتي تتطلب اشراف اكثر في جانب العمالة ومهندس الكيمياء لان ظروف وخطوات الانتاج في العادة تختلف من البداية وحتي النهاية.

الاجهزة لتوضيح مقياس والتحكم في نبذبات العملية غالبا عالية الصفات

حيث تستخدم علي المستوي العالمي في الصناعات الكيميائية الحديثة. في العديد من مصانع الكيميائيات تمثل تكاليف الاجهزة حوالي ١٥% من الانفاق الكلي وتكاليف المصنع. كلما تطورت عملية الانتاج المستمر تكون هناك حاجة متزايدة للاعتماد علي الاجهزة علاوة علي زيادة تكاليف العمالة والاشراف وتوفير كل انواع الاجهزة والحاسبات الالية وهي تشمل:

١- اجهزة الحصول علي المعلومات الجارية او الظروف السائدة من ترمومترات الزئبق والمزدوجة الحرارية لقياس الحرارة والموازين العادية للوزن واجهزة قياس الضغط.

٢- التسجيلات المستمرة والتي تتطلب اجهزة خاصة لتسجيل الحرارة والضغط والوزن واللزوجة وانسياب السوائل والنسبة المئوية لثاني اكسيد الكربون والعديد من البيانات الاخري عن الخواص الطبيعية والكيميائية. تسجل الطاقة الكهربية المطلوبة بشكل مستمر بما يوضح حالات معينة لاجراء التفاعلات الكيميائية في حالة ما اذا كان التغيير مطلوب كما في بصلة الطرق في الاردن او بلورة السكر في وحدة التفريغ.

٣- التحكم في المتغيرات المختلفة في التصنيع الكيميائي عن طريق الالية الكاملة automation او الكمبيوتر. من الضروري توفير اجهزة خاصة لضبط وصيانة

الضغط والحرارة ودرجة الحموضة ومعدل انسياب المادة كما هو مطلوب وهي بالضرورة اجهزة معقدة. لقد قال الباحث George R. Marr ان التفاعلات الحساسة وترتيب المعدات والاجهزة الجديدة او نظم التحكم المعقد غير العادية تمثل نظم في غاية التعقيد مما يجعل من المستحيل للعقل البشري ان يستوعبها او حساب مثال العملية عند البداية او بعد الخروج عن الحالة الثابتة. الحالة التي يمكن فيها برمجة العمليات بالحاسبات الالية بواسطة المهندس وسرعتها ودقتها في حل المعادلات المتباينة وتوضيح ما يحدث مع مال العملية وهذه ثلاثة اسباب رئيسية لنجاح الكمبيوتر في الصناعات الكيميائية. قسم التحكم ذات طبيعة خاصة بذاتة ولكنه يمو بسرعة مع تيسر منفذي التحكم ذوي الخبرات الملائمة والتطبيق الافضل للرياضيات.

التحكم الكيميائي ذات وظائف ثلاثية الابعاد في المصنع:

١- تحليل المواد الخام الداخلة.

٢- تحليل نواتج التفاعل خلال التصنيع فيما يعرف بالتحكم في عملية الانتاج **process control**.

٣- تحليل المنتجات النهائية الخارجة من عملية التصنيع.

صانع الكيميائيات لا يجب ان تقتصر معرفتة علي صفات المواد الخام التي يشتريها ولكن عليه ان يضع مواصفات قياسية شديدة التحديد والتقييد للتاكد من الغياب الكامل لبعض الشوائب غير المرغوبة. علي سبيل المثال وجود الزرنيخ في الحامض المستخدم لتحليل النشاط والذي يكون ضار للدكستروز في الاغراض الغذائية بالرغم من التاثير الاقل اذا استخدمت لانتاج لاصقات الدكسترين. اكثر من ٩٠% من المواد الخام للعمليات الكيميائية الصناعية عادة تشتري علي اساس التحليل الكيميائي.

*** اقتصاديات عمليات التصنيع الكيميائي Chemical process economics**

المهندسون الكيميائيون يجب عليهم دوما ودائما ان يقلقوا وياخذوا في الحسبان التكاليف والفوائد او العائدات. في الحقيقة فانهم مطالبون وباستمرار بتقدير موقف التصميمات الجديدة والتوسعات والمدخلات التي انتهت او سوف تقرب فترة صلاحيتها وفي سبيل هذا العمل يصبح من الصعب او المستحيل ان يتجاهلوا القلق والوضع الخاص بالتكاليف وهذا جزء من عملهم. علي المهندسون الاستمرار في اعتبار العوامل الاقتصادية التي تؤثر علي وضع منتجاتهم. من الاهداف الاولية للمهندسين ان ينتجوا ويقدموا المركبات المثلي والافضل او الخدمات الاكثر كفاءة باقل التكاليف للشركة او المصنع الذي يعملون فيها الي المستهلكين.

- **العمليات المنافسة:**

حيث ان التغيير سمة تميز العمليات والخطوات الكيميائية فان التغيير المؤثر لاي عملية ذات اهمية ليس فقط عند بداية تصميم المصنع ولكن يجب ان يظل في الحسبان ووجدان مهندس الكيمياء طوال الوقت. في الحقيقة فان احدي الوظائف للبحوث والتطور R&D والاقسام المسئولة عنها الحفاظ علي مساحة من التقدم لاي منتج مثير لاهنمام المؤسسة.

مكون البحوث والتطوير R&D يجب ان يتناول دوما ويضع في حسبانة التطور الذي يحدث او سيحدث في الشركات الاخري وان يكون في وضع يسمح له بنصح الادارة عن الوضع التنافسي النسبي للعمليات المنافسة او الفعلية او المنتجات المنافسة. الحكم بناء علي الحقائق التنافسية يجب ان يؤخذ بناء علي الوضع الموجود خلال المناقشات مع مهندسي الكيمياء. علي سبيل المثال فانه يوجد العديد من العمليات التقنية والفنية لعمل الفينول وتقنيات لحامض الكبريتيك وثلاثة للكحول والعديد لحامض الخليك. اختيار عملية واحدة من بين العمليات العديدة بحيث تكون الافضل في موقع معين او وقت معين تعتبر من القرارات العملية التي تساعد وتحفز بواسطة المستحضرات المختلفة تحت الاسس المدونة في الجدول (٩-١). هذا سوف يساعد

ولكن في التحليل النهائي فان المهندس مع الحكم بناء علي الخبرة سوف يصل الي اتخاذ القرار الاكثر نجاحا. الجدول (٩-٢) يوضح العمليات المختلفة والمنافسة لمختلف المنتجات الكيميائية.

- **توازنات المادة:**

الانتاجية المحصولية والتحولات لاي عملية كيميائية من اساسيات توازن المادة والتي ترجع مرة اخري الي اساس تقرير التكاليف. عند الحصول علي المواد والكميات المتوازنة توضع ضمن خرائط انسياب العمليات.

- **الطاقة:**

يوجد في المصنع مهندس مسئول عن توجية والتحكم في الطاقة. هذه الطاقة قد تستهلك في نقل وحركة المواد الخام بواسطة السفن او السكك الحديدية او خطوط الانابيب وقد تستخدم في صورة حرارة او بخار او كهرباء او قد تكون الطاقة التي تخرج من التفاعلات الخارجة للحرارة exothermic او تلك التي تمتص في التفاعلات الكيميائية الماصة للحرارة endothermic. مهندس الكيمياء يعمل مع التغيرات الكيميائية التي تتضمن التفاعلات الكيميائية ولكن من جهة اخري وتحت ظروف المنافسة الحديثة يجب اتخاذ اعتبارات جادة وخطيرة للانواع الاخري من استهلاك الطاقة التي ترتبط بالعمليات الجارية. التحولات الكيميائية تسبب تغيرات في الطاقة الكيميائية والتاثيرات الناتجة. وحدة العمليات تتضمن التغيرات الطبيعية في الطاقة او الوضع مثل انسياب الحرارة او انسياب السائل او الفصل وهذه التغيرات تعتبر من الاجزاء الضرورية للتحولات الكيميائية الاساسية. اظهرت الخبرات ان مهندس الكيمياء يجب ان ياخذ في الاعتبار استهلاك واسع للطاقة مثل تلك التي تمثل بواسطة نقل المواد الخام. كل هذه المدخلات يجب ان تؤخذ في الاعتبار عند حساب التكاليف.

- **العمالة:**

لقد اتجهت صناعة الكيميائيات بسرعة نحو توفير العمالة خاصة من خلال التوسع السريع في العمليات المستمرة عن طريق الملائمة المناسبة.

جدول (٩-٢): الخطوط العريضة لاختيار العمليات المتعددة المنافسة او البديلة لمركب كيميائي معين.

Chap	Chemical	Process
38	Acetaldehyde	(1) $CH{\equiv}CH + H_2O \longrightarrow$
		(2) LPG + $O_2 \longrightarrow$
		(3) $C_2H_5OH \xrightarrow{air}$
31	Acetic acid	(1) Fermentation (vinegar)
38		(2) $C_2H_2 + H_2O \longrightarrow CH_3CHO \xrightarrow{air}$
		(3) $C_2H_5OH \xrightarrow{air} CH_3CHO \xrightarrow{air}$
		(4) $Ca(Ac)_2 + H_2SO_4 \longrightarrow$
		(5) $C_xH_y + \xrightarrow{air} CH_3CHO \xrightarrow{air}$
		Natural gas $\longrightarrow C_2H_4, C_2H_5OH \rightarrow CH_3CHO \longrightarrow$
		(6) Partial oxidation of H_xC_y and separation of various acids
35	Acetic anhydride	(1) Distill ethylidene diacetate $\longrightarrow$
		(2) $C_2H_2 + CH_3COOH \longrightarrow$
		(3) $CH_3CHO + \xrightarrow[Mn\ acetate]{air}$
		(4) $H_2C{=}CO + CH_3COOH \longrightarrow$
38	Acetone	(1) $Ca(Ac)_2 + \Delta$ (obsolete)
31		(2) Fermentation $\longrightarrow$
34		(3) Isopropyl alcohol $\xrightarrow{-H_2O}$
		(4) Cumene $\xrightarrow{air}$
7	Acetylene	(1) $CaC_2 \xrightarrow{H_2O}$
		(2) $CH_4 \xrightarrow{\Delta}$
		(3) $C_xH_y \xrightarrow{\Delta}$
35	Acrylonitrile	(1) $CH{\equiv}CH \xrightarrow{HCN}$
		(2) $CH_2{:}CH{-}CH_3 \xrightarrow{O_2} \xrightarrow{NH_3 + \frac{1}{2}O_2}$
		(3) $CH_2{:}CH\ CH_3 \xrightarrow{NH_3 + 1\frac{1}{2}O_2}$
		(4) $CH_2{-}CH_2$ (–O–) $\xrightarrow{HCN} \xrightarrow{-H_2O}$
35	Adipic acid	(1) Cyclohexanol + $\xrightarrow{HNO_3\ or\ O_2}$
		(2) Cyclohexane + $\xrightarrow{HNO_3\ or\ O_2}$
18	Ammonia	(1) $N_2 + 3H_2 \longrightarrow$
5		(2) Coal pyrolysis $\longrightarrow$
39	Aniline	(1) Benzene $\xrightarrow{HNO_3} C_6H_5NO_2 \xrightarrow{Fe}$
		(2) Benzene $\xrightarrow{HNO_3} C_6H_5NO_2 \xrightarrow{H_2}$
		(3) Benzene $\xrightarrow{Cl} C_6H_5Cl \xrightarrow{NH_3}$
39	Anthraquinone	(1) Phthalic anhydride + chlorobenzene $\xrightarrow{NH_3}$
5		(2) Coal tar $\longrightarrow$
37	Benzene	(1) Cyclization, demethylation $\longrightarrow$
5		(2) Coal pyrolysis $\longrightarrow$
36	Butadiene	(1) Ethyl alcohol $\xrightarrow{-H_2O}$ (obsolete)
		(2) Acetaldehyde $\longrightarrow$ 1:3 butanediol $\xrightarrow{-H_2O}$
		(3) $CH{\equiv}CH + CH_2O \longrightarrow \xrightarrow{H_2}$ 1.4 butanediol $\xrightarrow{-H_2O}$
		(4) C_4H_{10} / C_4H_8 $\xrightarrow[600\text{–}630°C]{18\%\ Cr_2O_3\ on\ Al_2O_3\text{-}H_2}$
31	1-Butanol	(1) Fermentation $\longrightarrow$
38		(2) Crotonaldehyde $\xrightarrow{H_2}$

تابع جدول (٩-٢): الخطوط العريضة لاختيار العمليات المتعددة المنافسة او البديلة لمركب كيميائي معين

Cap.	*Chemical*	*Process*
8	Carbon black	(1) Pyrolysis (partial combustion) $CH_4 \longrightarrow$
		(2) Pyrolysis (partial combustion) fuel oil $\longrightarrow$
13	Caustic soda	(1) Causticization soda ash $\longrightarrow$
		(2) Electrolysis NaCl $\longrightarrow$
28	Ethyl alcohol	(1) Fermentation $\longrightarrow$
31		(2) $C_2H_4 + H_2SO_4 \xrightarrow{H_2O} C_2H_5OH + H_2SO_4$
37	Ethylene	(1) Dehydration from $C_2H_5OH \longrightarrow$
		(2) Dehydrogenation C_2H_6, $C_3H_8 \longrightarrow$
22	Ethylene glycol	(1) Ethylene oxide + $\xrightarrow{H_2O}$
		(2) Ethylene chlorohydrin + $\xrightarrow{Na_2CO_3}$
38	Ethylene oxide	(1) Ethylene $\xrightarrow[Ag]{O_2}$
		(2) Chlorohydrin $\xrightarrow{NaOH}$
23	Fatty alcohols	(1) Fatty oils $\xrightarrow{Na\ red}$
		(2) Fatty oils $\xrightarrow[high\ pr.]{H_2}$
34	Formaldehyde	(1) Methane + $\xrightarrow{O_2}$
		(2) LPG $\xrightarrow{O_2}$
		(3) Methanol $\xrightarrow{air}$
29	Glycerin	(1) Soap mother liquors $\longrightarrow$
		(2) Syn. propylene $\xrightarrow[NaOH]{Cl_2,\ H_2O}$
		(3) Hydrogenolysis of dextrose $\longrightarrow$
		(4) Fermentation (ICI,SD) $\longrightarrow$
35	Hexamethylenediamine	(1) Butadiene $\xrightarrow{Cl_2} \xrightarrow{HCN} \xrightarrow{H_2}$
		(2) Acrylonitrile $\xrightarrow{H_2}$
		(3) Adiponitrile $\xrightarrow{H_2}$
20	Hydrochloric acid	(1) Salt and sulfuric acid (niter cake) $\longrightarrow$
		(2) $H_2 + Cl_2 \longrightarrow$
35	Hydrocyanic acid	(1) $CH_4 + NH_3$ + air $\longrightarrow$
		(2) $NaCN + H_2SO_4 \longrightarrow$
20	Hydrogen peroxide	(1) Quinones + $O_2 \longrightarrow$
		(2) LPG + $O_2 \longrightarrow$
		(3) Isopropanol + $O_2 \longrightarrow$
		(4) $H_2O(H_2SO_4) \xrightarrow{electrolysis}$
36	Isoprene	(1) From isopentane $\longrightarrow$
		(2) From propylene $\longrightarrow$
		(3) From isobutylene + $H_2CO \longrightarrow$
		(4) From acetylene + acetone $\longrightarrow$
38	Methanol	(1) Wood distillation $\longrightarrow$
		(2) Syn. CO + $H_2 \longrightarrow$
		(3) LPG + $O_2 \longrightarrow$
37	Naphthalene	(1) Demethylation $\longrightarrow$
5		(2) Coal pyrolysis $\longrightarrow$
31	Phenol	(1) Distillation (tar) $\longrightarrow$
		(2) $C_6H_6 + H_2SO_4 \xrightarrow{NaOH}$
		(3) $C_6H_6 + Cl_2 \xrightarrow{NaOH}$
		(4) Cumene $\xrightarrow{air} \xrightarrow{H_2SO_4}$ + acetone
		(5) Toluene $\xrightarrow{O_2}$ benzoic $\xrightarrow{-CO_2\ +\ air}$ + HCOOH

تابع جدول (٩-٢): الخطوط العريضة لاختيار العمليات المتعددة المنافسة او البديلة لمركب كيميائي معين

[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible] acid	[illegible]
		[illegible]
31	[illegible] anhydride	[illegible] catalytic [illegible]
		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
		(2) [illegible]
13	[illegible]	(1) [illegible]
		(2) [illegible]
		(3) [illegible]
26	Styrene	(1) [illegible] (Dow)
		(methods for [illegible] Ethylbenzene)
19	Sulfuric acid	(1) [illegible]
		(2) [illegible]
7	Synthesis gas	(1) Natural gas [illegible] (partial [illegible])
		(2) [illegible] oxygen (partial [illegible])
		(3) Natural gas steam [illegible]
35	Terephthalic acid	(1) [illegible]
		(2) [illegible]
37	Toluene	(1) [illegible]
5		(2) Coal [illegible]

للتحكم في العملية الانتاجية وخطواتها بواسطة الحاسبات الالية وكذلك ادخال وسائل توفير العمالة واختصار الخطوات. في نفس الوقت فان مديري عمليات الصناعات الكيميائية عليهم اتخاذ القرارات لتدبير الاموال اللازمة لاحلال وتجديد المصانع التي انتهي عمرها الافتراضي او للصيانة والاصلاح (جدول ٩-٣).

- **التكلفة الشاملة:**

تكاليف عملية التصنيع لا يمكن الحصول عليها في النهاية الا عندما يصبح المصنع في كامل قدرتة التشغيلية ولكن مهندس الكيمياء الخبير يستطيع تقدير الوضع الحقيقي بسهولة وقريب من الحقيقة. في الحقيقة فان هذا المهندس يستطيع عمل حسابات دقيقة من توازنات المادة وتكاليف المادة الخام والعمالة اخذا في الاعتبار بالطبع وسائل توفير العمالة. من جهة اخري فان معظم الاخطاء في تقدير التكاليف ترجع الي التقدير الاقل للعائدات والتكاليف وتقدم الكشف عن المركب وتكاليفة. بعد

تصميم المصنع يمكن الحصول علي خط الاساس لتكلفة المعدات والتي توضح الميزانية وراس المال المطلوب للانشاء.

بالطبع فان الميزانية وراس المال يجب ان تاخذ في الاعتبار ومن البداية تكاليف وعائدات الاحلال والتحديث والاصلاح والصيانة والتوسع.

جدول (٩-٣): راس المال الذي ينفق في عمليات الصناعات الكيميائية في مصانع جديدة (بليون دولار امريكي)

	١٩٧٠	١٩٧١	١٩٧٢	١٩٧٣	١٩٧٤
مصانع الكيميائيات	٣,٤٢	٣,٤٤	٣,٤٥	٣,٤٦	٥,٣١
مصانع الاغذية والمشروبات	٢,٨٤	٢,٦٩	٢,٥٥	٣,١٨	٣,٥٩
مصانع الورق	١,٦٥	١,٢٥	١,٢٨	١,٨٦	٢,٥٠
مصانع البترول	٥,٦٢	٥,٨٥	٥,٢٥	٥,٤٥	٧,١٨
مصانع المطاط	٠,٩٤	٠,٨٤	١,٠٨	١,٥٦	١,٦٧
مصانع النسيج والالياف	٠,٥٦	٠,٦١	٠,٧٣	٠,٧٧	٠,٨٠

Sources: Dept. of Commerce; Chem. Eng. News, June 3, 1974, p. 32.

*Domestic capital spending.   *Estimate.

✱ تقييم السوق Market Evaluation:

خلال تطور الصناعة للكيميائيات يتم تدريب الخبراء ومن الضروري ان يكون من بينهم من يقوم بتقييم السوق عندما يكون هناك مركب جديد في الافق

- **العد التنازلي لانتاج المركب النهائي:**

عندما يكون المصنع تحت الانشاء والصرف من الميزانية وراس المال الثابت يكون متاخرا جدا السؤال عن المنتج الجديد لان كل هذه الاسستفسارات يجب ان تكون من البداية وفي مرحلة مبكرة. لاستكمال الحقائق والايضاحات يجب ان تكون في وقت اجتماعات الادارة لاتخاذ قرارات التسويق التجاري. الاحصائيات الخاصة بتقييم النمو والثبات متوفرة في صناعة الكيميائيات من مصادر متعددة كما يجب ان تؤخذ كدلائل لكل نواحي تقييم التسويق. بالطبع فان قرار وحكم ضرورة استخدام الاحصائيات ضروري كما هو الحال مع جميع المواقف الخاصة بالهندسة الصناعية والتجارة.

- **نقاوة وتجانس المنتج:**

الحاجة والضرورة نحو الحصول علي كيميائيات نقية تاتي في مجالات المواد النووية وكذلك الصيدلانيات. مثال ذلك نقاوة اليورانيوم يجب ان تكون عالية وغياب ماصات النيوترونات مثل البورون يجب ان تقل الي اجزاء قليلة لكل ١٠ مليون. هذا يتطلب من مهندسي الكيمياء تصميم وانشاء العديد من الخطوات الجديدة كما في الاستخلاص بالمذيبات العضوية لتنقية نترات اليورانيوم للدرجة المطلوبة. البحوث في المعمل والتاكد من صحتها وجدواها في العمليات التجريبية في المصانع التجريبية يجب ان توجة للحصول علي الظروف الملائمة للتاكد وتاكيد تجانس المنتج واداء العملية واذا كان في الامكان تقليل النواتج الثانوية بسبب ان تكاليف بيع الاخير ليس مؤكدا. الاجهزة تستطيع المساعدة في صيانة هذه الظروف.

الحالة الطبيعية للمنتجات ذات تاثير كبير علي التسويق. هذا يتضمن التركيب البللوري والنعومة واللون للمواد الصلبة والسوائل كمثال فان رماد الصودا الخفيف والثقيل تباع وكلاهما مطلوب في اسواق مختلفة. الجازولين يصبح بالوان مختلفة للحصول علي علامات تجارية متميزة ومميزة في نفس الوقت لجعلة غامق بدرجة لا تؤثر علي الاداء. في هذا المجال يكون من السهل تلوين المنتج افضل من ازالة اللون.

- **التعبئة Packnging:**

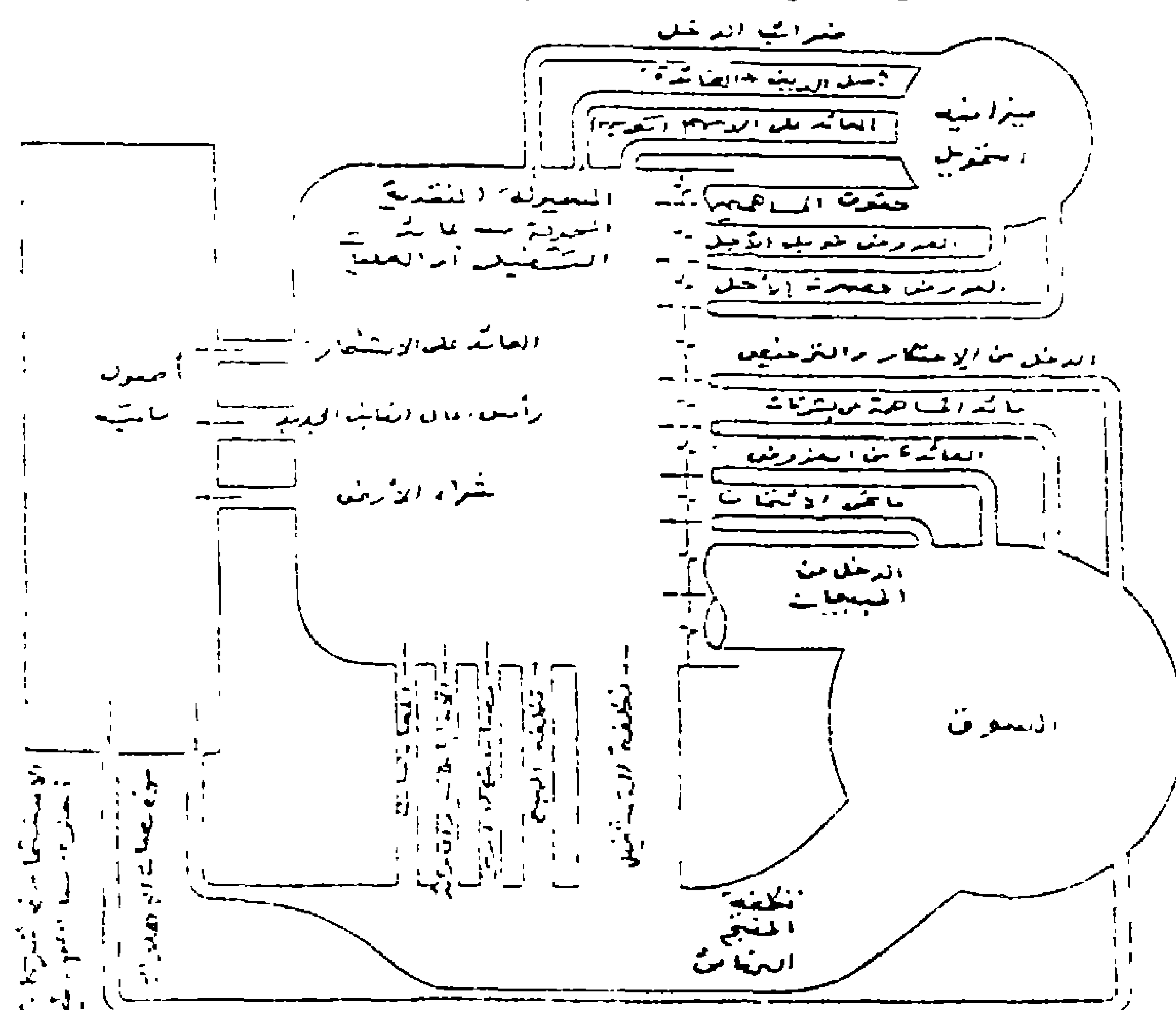
من اكثر العبوات اقتصادية تلك القابلة لاعادة الملا والتعبئة مثل خزانات العربات وصناديق العربات وحتي خزانات البخار. من هذه المجموعة خطوط الانابيب لنقل المنتجات البترولية والاحماض وغيرها من الكيميائيات السائلة. الفحم وغيرة من المواد الصلبة تنتقل في خطوط انابيب في صورة معلقات في السوائل عادة الماء. يتم النقل في القواديس مع كلوريد البوتاسيوم. الولايات المتحدة الامريكية احرزت تقدم كبير في تطوير وسائل النقل الضخمةليس فقط للنقل الداخلي بالقطارات في حالة الفحم والزيت والجازولين ولكن كذلك مع المولاس. العربات الضخمة الخزانات تقوم بالعديد من الرحلات بين البائعين والمشترين مما يوفر عبوات وخزانات منخفضة التكاليف. العديد من الكيميائيات تشحن في عبوات صغيرة التي قد تكون قابلة لاعادة الاستخدام او تستخدم مرة واحدة فقط.

- **البيع وخدمات البيع:**

العديد من الشركات العاملة في مجال الكيميائيات تحقق افضل الاستثمارات والعائدات والمبيعات من خلال مقترحات رجال المبيعات. هؤلاء الخبراء لديهم القدرة علي توعية وترشيد العملاء عن كيفية استخدام مركباتهم باسلوب يحقق فوائد وعائدات مجزية. كل هذا ينعكس في زيادة عدد مهندسي الكيمياء العاملين في هذا المجال حيث لكل شئ مردود محسوب.

*** مواقع المصنع plant locations:**

تحديد الموقع المناسب للمصنع الخاص بصناعة الكيميائيات او فرع من فروع المصنع يتوقف علي توفر المواد الخام ووسائل النقل والتسويق. هناك ايضا العديد من العوامل تؤخذ في الاعتبار عن اختيار الموقع مثل مصادر الطاقة والماء وتيسر العمالة المناسبة وتكاليف الارض وتوفر اماكن للتخلص من المخلفات. هناك اتجاه شائع بالبعد عن المدن والتحرك الي الاماكن البعيدة في الريف او المدن الصغيرة. بالطبع توجد قوانين وتشريعات تتحكم في مواقع انشاء المصانع.



خريطة توضح التدفقات المالية: الخريطة الاقتصادية تماثل خريطة التشغيل.

☑ الامان: الاضرار مثل الحريق او المواد السامة: **Safety : hazard**

لا شئ اكثر اتلافا للمصنع من الحريق. يجب اتخاذ كل الاحتياطات لمنع او مجابهة الحرائق بداية من تصميم تصنيع وانتاج أي مركب كيميائي ومع أي عملية كيميائية. مقاييس الامان ليست فقط تنظيم قيام المستخدمين باعمالهم او حسن تشغيل المعدات ولكنها ايضا وفعليا توفر الاموال عن طريق خفض مدفوعات المستخدمين في اوجة التامين ضد الحرائق وعلي الحياة. هناك حقيقتان يتمثلان في عدم الحيطة واللامبالاة من قبل العاملين في مجال الكيميائيات تحت زعم ان المصانع المنشأة جيدا مزودة بوسائل الامان وعندها برامج للتعديل ضد الاخطار. وسائل الامان الدقيقة والحماية من اخطار الحرائق تتطلب دلائل ارشادية وقوانين صارمة. في ديسمبر ١٩٧٠ اصبح التشريع الخاص بالامان والصحة المهنية لعام ١٩٧٠ والذي يختصر OSHA قانون. لقد اطلق علي القانون كذلك "القانون العام ٩١٥٩٦" او قانون وليام ستيجر" وقد اصبح القانون نافذا في ٢٨ ابريل ١٩٧١- لقد وضع القانون OSHA لتحقيق امان افضل وظروف صحية افضل خلال التصنيع حيث غطت مظلة القانون حوالي ٥٧ مليون مشتغل في اكثر من اربعة ملايين مؤسسة. تحت القانون OSHA اصبح اتحاد العمال مسئول عن وضع النواحي القياسية لكل مجالات الصناعة بما فيها الصناعات الكيميائية. بمجرد سريان القانون قام اتحاد العمال باذاعة ونشر موقف المعايير القياسية والتي وضعت قبلا من قبل المعهد القومي الامريكي للمواصفات القياسية (ANSI) والرابطة القومية الامريكية للحماية من اخطار الحرائق (NFPA).

OSHA عبارة عن قانون فيدرالي وضع لتعضيد تنفيذه بشدة وصرامة.توقع غرامات وعقوبات صارمة حتي عشرة الاف دولار امريكي وستة اشهر حبس في حالة العنف وخرق القانون وربما يصل الامر لغلق المصنع حتي يتم تنفيذ التشريعات المطلوبة. تحت القانون OSHA توجد ثلاثة انواع من المعايير القياسية هي:

١. معايير قياسية ابتدائية (التي صدرت فعلا) Initial standards.
٢. معايير قياسية مؤقتة او للطوارئ Emergency temporary.
٣. معايير قياسية دائمة Permenant.

المعايير الخاصة بالطوارئ تصدر لحماية المستخدمين من الاخطار الكبيرة من المواد السامة والضارة او من الاضرار الجديدة التي لم تكن في الحسبان. المعايير القياسية الدائمة يمكن ان تتم بعد كل خطوات الانشاء والتشغيل مع وجود فرصة لكل من يهتم بالموضوع ان يقدموا تصوراتهم. لقد حدث اول تدخل من قبل OSHA في ١٤ مايو ١٩٧١ أي بعد اسبوعان فقط من تنفيذ القانون ضد احدي شركات الكيميائيات التي عندها مصنع لخلايا الزئبق للكلور القلوي في عزب فرجينيا. لقد احيطت الشركة علما لمشكلة تسرب كميات ضئيلة من الزئبق في انابيب وخطوط الانتاج وقد قامت الشركة بحل المشكلة بسرعة. بوجة عام فان صناعة الكيميائيات عندها معايير وسجلات امان ممتازة حتي قبل صدور القانون OSHA. مع صدور القانون استوجب بذل مجهودات كبيرة. بحلول فبراير ١٩٧٤ وضع ٦٠٠ مركب مسرطن (الكيميائيات التي تسبب سرطان في الانسان والحيوان Carcinogens) علي قائمة المعهد القومي للامان المهني والصحي في جانب بحوث OSHA. قدرت تقديرات العاملين بالقانون OSHA ان حوالي ٢٠٠٠ من المشتغلين يتعرضون لاربعة عشر مركب كيميائي من تلك التي اعتبرها القانون ذات اخطار سرطانية. لقد ظهرت اراء مختلفة حول خطورة هذه المواد وقد يستغرق الامر سنوات طويلة لوضع المعايير القياسية الدائمة.

*** بناء وانشاء المصنع Construction of plant**

بالنسبة للشركات الصغيرة والكبيرة توجد هيئات هندسية للانشاء تضطلع ببناء المصانع والاشتراك في التصميم. من جهة اخري فان بعض شركات الكيميائيات الكبري يكون عندها اقسام للانشاء تابعة للشركة حيث تقوم ببناء وتشييد المصانع الخاصة بها. الميزة الاساسية في الاتجاه الاخير تتمثل في ان المشتغلين الذين سوف يقومون فعلا بتشغيل الاجهزة يكونون اكثر ارتباطا بخطوات الانشاء والبناء وعلي الماك كامل وشامل بالمصنع. نماذج المستوي ثلاثي الابعاد يحقق توفير هام وكبير في تكاليف الانشاء حيث يحقق انسياب وسهولة لا تتحقق مع التصميمات العادية في النواحي

الهندسية. في بناء المصانع تحت قوانين معظم الولايات يجب ان يكون المهندسون الكبار علي الاقل مسجلون. هذا التسجيل يضمن ان المهندسين المسئولين ذوي خبرات كبيرة ومدربين جيدا لضمان النواحي الفنية وتحمل المسئوليات. يجب تشجيع صغار المهندسين كي يصبحوا مسجلين باسرع ما يمكن.

*** ادارة الانتاج والابداع:**

يصاحب الزيادة الكبيرة في الانتاج تعقيد عملية صناعة الكيميائيات بشكل فظيع بسبب التغيرات التكنولوجية التي تقوم بها العديد من المصانع خاصة في نواحي استخدام اكفأ القيادات من المشتغلين بما يجعل من المصنع كيان متميز سوبر. في الحقيقة فان بعض الشركات تقوم بتدريب صغار المهندسين من خلال دورات دراسية عن الادارة في المعاهد المتخصصة. مدير المصنع مسئول بداية لادارة المصنع (تدريب الافراد وتشغيل الماكينات بكفاءة) بما يحقق انتاج منتجات تصلح للتسويق وتحقق عائدات. لقد قال المدير Eli Lilly للعاملين تحت ادارته "لا يوجد اداء قيادي بدون معنويات كمالية وسوف اضعها بالانجليزية: " There is no excellent performance without high morale". عندما تفقد أي هيئة مقدرتها في تحقيق الاداء العالي للافراد فسوف تنقضي ايام ازدهارها. المقصود بالمعنوية الحرية او هي تشبهها "Morale is like liberty" فهي تحتاج الي عمل ثوابت للحفاظ عليها وصيانتها.

- **التدريب علي خطوات التصنيع:**

افضل مكان لهذا التدريب هو المصنع الصغير التجريبي وفية يضطلع المشرفون وبعض العاملين ذوي الكفاءات الخاصة في توضيح البيانات في المصنع التجريبي. هذه الخبرة تقدم اساس ممتاز للعاملين المهرة وهي مطلوبة بشكل كبير. من الاسئلة التي تثار عن التشغيل : هل يمكن تقليل او تخفيض الخطوات؟ هل يمكن دمج لخطوات؟ هل يمكن تغيير الخطوات؟ هل يمكن تبسيط الخطوات؟

- **العمالة:**

تشغيل مصانع الكيميائيات كقاعدة عامة يتطلب عمالة ماهرة مع اقل كم من المتطلبات لاية اضافات واعمال اخري. معظم المساعدات المطلوبة تكون في نطاق العاملين في الاصلاح والصيانة والسيطرة علي القطع المختلفة من المعدات والاجهزة اللازمة لاجراء التحولات الكيميائية والعمليات الطبيعية. مع توالي السنين فان صناعة الكيميائيات ومع ظهور اجهزة متقدمة اكثر تعقيدا تكون هناك حاجة لعمالة اكثر خبرة ومهارة وتدريب.

*** البحث والتطوير Research and Development:**

من المؤكد ان البحوث الدقيقة الجيدة ذات المهارات الكبيرة المتميزة علي المنتجات المحمية بحقوق الملكية تعتبر ضمان لتحقيق فوائد مستقبلية. في عمليات الصناعات الكيميائية فان بعض الخصائص المطلوبة قد ولا بد ان تغير من الخطوات وقد تحدث بادخال مواد خام جديدة او انتاج منتجات جديدة او اسواق جديدة. البحوث تضطلع بمهام ومسئوليات خلق واستغلال هذه التغيرات. بدون هذه البحوث سوف يتراجع موقف ومكانة الشركة بين الشركات المنافسة في التطور الصناعي. التقدم الصناعي يفتح اسواق جديدة حتي مع معظم المنتجات الاساسية. نتائج وفوائد البحوث تتضمن النواحي التالية:

١- خلق عمليات جديدة او تحسين العمليات الموجودة.
٢- تقليل تكاليف المنتجات واسعار بيعها وتداولها.
٣- تقديم خدمات جديدة ومنتجات جديدة لم تكن معروفة من قبل.
٤- تغيير ندرة السلع التجارية ذات الفوائد العملية.
٥- التوفير المناسب للكيميائيات التي كان يحصل عليها في السابق كنواتج ثانوية.
٦- حرية المستفيدين الامريكان من الاحتكار الاجنبي.
٧- ثبات التجارة ومستخدمي الصناعة والتجارة.
٨- منتجات ذات نقاوة عالية.
٩- منتجات ذات خدمات فائقة مثل الصبغات السريعة الخفيفة.

عدد الافراد الذين يعملون في البحوث والتطوير R&D موضحة في الجـــدول (٩-٤) والتكاليف موضحة في الجدول (٩-٥). بالنسبة للكيميائيات والمنتجات بلغت تكاليف المستخدم ٥٠ الف دولار امريكي في عام ١٩٧٦.

جدول (٩-٤): مستخدمي البحوث والتطوير (R&D) (العدد بالالف)

	١٩٦٣	١٩٦٥	١٩٦٧	١٩٦٩	١٩٧٠	١٩٧١	١٩٧٢	١٩٧٣
الكيميائيات والمنتجات العادية	٣٨,٣	٤٠,٠	٣٨,٧	٤٠,٣	٤٠,٢	٤٢,٨	٤٠,٩	٤١,٦
الكيميائيات الصناعية	٢٢,٩	٢٥,٧	٢٢,٧	٢٢,٦	٢١,٩	٢٢,٤	١٩,٧	١٩,٥
الادوية	٦,٩	٧,٧	٩,٣	١٠,١	١١,٤	١١,٦	١١,٨	١٢,٥
كيميائيات اخري	٨,٥	٦,٦	٦,٧	٧,٦	٦,٩	٨,٨	٩,٥	٩,٦
البترول	٨,٩	٩,٧	١٠,٤	١٠,٠	٩,٩	٩,٢	٨,٣	٨,٢
المطاط	٥,٨	٥,٨	٥,٨	٦,٣	٦,٨	٥,٩	٥,٨	٥,٨
الورق	٢,٥	٢,٤	٢,٨	٤,٨	٤,٩	٥,٠	٤,٩	٤,٩
المنسوجات	١,٠	١,٢	١,٩	٢,٦	٢,٩	١,٨	١,٨	١,٨
كل الصناعات	٣٢٧,٣	٣٤٣,٦	٣٦٧,٢	٣٨٧,١	٣٨٤,١	٣٦٦,٨	٣٤٩,٩	٣٥٩,٩

Sources: National Science Foundation; Chem. Eng 3, 1974, p. 50.
*Full-time equivalents.

جدول (٩-٥): تكاليف البحوث والتطوير R&D في الصناعة (مليون دولار)

	١٩٧١	١٩٧٢	١٩٧٥
الكيميائيات والمنتجات العادية	١٦٣٥	١٧١٣	–
الكيميائيات الصناعية	٨٥٨	٨٧٠	١٠٢٥
البترول	٤٨٨	٤٥٨	٥٢٥
الاجهزة الكهربية	٢٢٣٢ ١٠١٢	٢٤٤٢ ٩٤٥	٣٠٠٠ ١١٥٠
كل الصناعات	١٠٦٤٣	١١٣٤٧	١٣٩٥٠

Sources: National Science Foundation; Chem. Eng. News, June 3, 1974, p. 50.
*Not available.

☒ حق الملكية والاحتكار Patents:

كي نشجع الاكتشافات الجديدة بما يعود علي الدولة بالكثير من المنافع وبما تمتد للاسهام في رفاهية الانسان وضع نظام حفظ الحقوق الخاصة بملكية الاختراع والاحتكار. هذا نوع من الاحتكار المحدود Limited monopolies ويمتد لاكثر من ١٧ سنة وتصدر لاي شئ جديد او مفيد. حيث انه يؤخذ في المتوسط سبعة سنوات من وقت الاختراع وحق الملكية حتي الاتجار فان الاحتكار يستمر في الواقع لحوالي عشر سنوات. حقوق الملكية والاحتكار المحدود Patents ضرورية في النظام القائم في المنافسة وهو بمثابة الجائزة والحافز كي توفر الاموال والامكانيات اللازمة لاجراء البحوث وتحسين العمليات القديمة وكذلك تحفيز وتشجيع الاكتشافات الجديدة والمفيدة. هذا النظام يمكن من التحفيز الذاتي لنفسة من خلال توفير الاستثمارات الضخمة في البحث والتطوير R&D. نظم الاحتكار في الولايات المتحدة لا يشجع العمليات السرية من خلال ضمان احتكار محدود فقط عندما يكون هناك سرية كاملة. لقد كتب أ.د. A.A.Potter المدير التنفيذي للجنة التخطيط القومية لحقوق الملكية العبارات التالية عن الاحتكار المحدود patents: "من الضروري خلق فهم واضح للفرق بين الاختراع invention والاحتكار المحدود patents والمنتج في التسويق. الاختراع عبارة عن قانون ايجاد شئ جديد. اما الاحتكار المحدود هي منحة او ضمان لحق مطلق قاصر علي المخترع لكل ما يتعلق بالاختراع لفترة محدودة من الوقت. الاختراع ليس المنتج والاحتكار المحدود بنفسة لا تنتج منتج. للحصول علي منتج قابل للتسويق يجب تطوير فكرة جديدة في صورة اختراع وادخالها في الصورة المناسبة للتصنيع كما يجب ان تتوفر الوسائل المناسبة بما يمكن من تصنيع المنتج بتكلفة مقبولة للعامة. الاحتكار المحدود يعمل علي حماية المخترع وهؤلاء الذين يغيرون ويصنعون ويبيعون المنتج من المنافسة خارج السيطرة للمنافسين الذين لم يتقاسموا او يساهموا باي حال من الاحوال في تكاليف الاختراع والاتجار فيه". هذا هو النص بالانجليزية:

Dean A. A. Potter, as Executive Director of the National Patent Planning Commission, wrote the following about patents:[20]

A clear understanding is essential of the difference between an invention, a patent, and a marketable product. Invention is the act of finding something that is new. A patent is a grant of exclusive right to the inventor to his invention for a limited period of time. An invention is not a product, and the patent by itself does not produce a product. To produce a marketable product a new idea in the form of an invention must be developed and embodied in a form suitable for manufacture, and appropriate tools must be available so that the product can be manufactured at a cost acceptable to the public. The patent serves to protect the inventor and those who develop, manufacture, and sell the product from the uncontrolled competition of parties who have not shared the burden of invention and its commercialization.

الاختراعات بما تقدمة من منتجات جديدة الي العالم التجاري او الي مرحلة الاتجار العالمي تفيد العامة بدرجة كبيرة وكل الوقت. المخترع يتلقي جائزة او عائد محدود للغاية بالرغم من انه او انها خلقت او اوجدت شيئا لم يكن موجودا من قبل. في الصناعات الكيميائية. يلاحظ ان نظام الاحتكار المحدود في امريكا ينمو ويزدهر لانه يشجع البحوث الواعية. الحصول علي الاحتكار المحدود patent تمثل نظام وخطوات تحتاج الي ارشادات ودلائل ومهارات توضح الطريق للمخترع. الاحتكار المؤقت يجب ان يكون الشئ جديد ذات طبيعة سرية لا يعرفها سوي المخترع كما ان ضروريات الاختراع يجب ان تكون تحت الحماية الكاملة بالقوانين والتشريعات.

❖ النظم الكيميائية Chemical systems:

النظم الكميائية تعني الطريق الحديث لرؤية أي من العمليات الكيميائية المتعددة في الصناعات الكيميائية. بسبب زيادة تعقيدات العمليات الكيميائية في الصناعة ولكن تغوص في الاستفادة والاستعانة بالحاسبات الالية والاجهزة الاخري والنظم الرياضية في العمليات الصناعية للكيميائيات (CPI) يصبح من المناسب تلخيص الاساسيات العامة للنظم الكيميائية وما يعضدها من حاسبات الية واجهزة اخري. بدون شك فان مصنع واحد كبير يعظم النمو المضطرد والتحسين المستمر لنظم العمليات الهندسية عن طريق ادخال الكمبيوتر المتقدم في حسابات العمليات الصناعية. في النهاية خلص العالم الدكتور Dr. Theodore J. Williams في جامعة بوردو فيما يتعلق "هندسة العمليات الصناعية بالقول بان" "كثير وكثير من المهندسين علي قناعة بانهم لن يستمروا طويلا يفكرون في ان عمليات التصنيع او انشاء مصنع التصنيع ما هو الا تجميع لعمليات مصممة فرديا في ظل العمليات الشاملة. لقد اصبح هناك ادلة متزايدة تؤكد ان كل وحدة منفصلة في المصنع تؤثر كل علي الاخري في نظام واضح لا يقبل الشك".

Finally, Dr. Theodore J. Williams of Purdue University points out in his "Systems Engineering for the Process Industries"

That "more and more, engineers are realizing that they can no longer think of a process plant as a collection of individually designed operations and processes. It is becoming increasingly evident that each separate unit of a plant influences all other in both obvious and subtle ways."

Selected References المراجع المختارة

1. Adams, J. A., and D. F. Rogers: Computer Aided Heat Transfer Analysis, McCraw. Hill, 1973.
2. American Society for Testing Materials (ATM): Standards, Charis, Indexes, Manuals, 1965. (List of publications.)
3. Breckhurst, J. R., and T. H. Parker: Process Plant Design, Elsevier, 1973.

4. Buman, M. C.: Fundamentals of Cost Engineering in the Chemical Industry, Reinhold, 1964.
5. Berenson, C., (ed.): Administration of the Chemical Enterprise. Wiley-Interscience, 1963.
6. Clasuser. H. R., et al. (eds.): Encyclopedia of Engineering Materials and Processes, Reinhold, 1963.
7. Conover. J. A.: Automatic Control for Chemical Processes, AICHE, 1968.
8. Considine, D. M.: Encyclopedia of Instrumentation and Control, McGraw. Hill, 1965.
9. DeCarmo, E. P.: Materials and Processes in Manufacturing, 2d ed., Macmillan, 1962.
10. Evans, L,: Selecting Engineering Materials for Chemical Plants, Wiley, 1974.
11. Ewing. G. W.: Instrumental Methods of Chemical Analysis Prevention: Chemical Operation, Wiley-Interscience, 1965.
12. Francis, A. W.: Liquid-Liquid Extraction, Wiley, 1964.
13. Hamilton, A., and H, L. Hardy: Industrial Toxicology, Publishing Sciences Group, 1974.
14. Handbook of Chemistry and Physics, Chemical Rubber.
15. Holman, J. P.: Heat Transfer, 3d ed., McGraw. Hill, 1972.
16. Holland, F, A., Watson, F. A., and J. K.Wilkinson: Introduction of Process Economics, Wiley, 1974.
17. Jurah, J. M., et al., (eds.) Quality Control Hanbook, MaCraw.Hill, 1973.
18. Landau, R.: Chemical Plant, Reinhold, 1966.
19. Levenspicl. O.: Chemical Reaction Engineering, Wiley, 1962.
20. Lion, K. S.: Elements of Electrical ad Electronic Instrumentation, McCraw. Hill, 1975.
21. Lurben, W. L.: Process Modeling, Simulation, and Control for Chemical Engineers, McCraw-Hill, 1973.
22. Mead, W. J. (ed.): Encyclopedia of Chemical Process Equipment, Reinhold, 1964.

23. Mellon, M. G.: Chemical Publications: Their nature and Use, 4th ed.. McCraw-Hill, 1965.
24. Nagiev. M. F.: The theory of Recycle Processes in Chemical Engineering, Macmillan-Pergamon, 1964.
25. Park, W. R.: Cost Engineering Analysis, Wiley, 1973.
26. Patents for Chemical Inventions, No. 46, ACS, 1964.
27. Ray, W. H.: Process Optinization, Wiley, 1973.
28. Rhodes, T., and C. Carroll: Industrial Instruments for Measurements and Control, McCraw-Hill, 1972.
29. Sherwood, T. K.: Process Design, M.I.T., 1963.
30. Sitting, M.: Organic Chemical Process Encyclopedia, Noyes, 1967 (patents).
31. Sitting, M : Chemical Glude to the U.S., Noyes, 1967.
32. Spell, F. D., and C. T. Snell: Dictionary of Commercial Chemicals, 3d ed., Van Nostrand, 1962.
33. Tomshove, N. D.: Corrosion, Macmillan, 1966.
34. Treybal, R. E.: Mass Transfer Operations, McCraw-Hill, 1968.
35. Uhl. V. W., et al., Mixing Theory and Practice, Academic, 1967.
36. Williams, T. J.: Systems Engineering for the Process Industries, McCraw-Hill, 1961.
37. Woods, D. R.: Financial Decision Making in the Process Industry, Prentice-Hall, 1975.

الفصل الثاني

مختصر عن صناعة وتصنيع الكيميائيات الزراعية خاصة المبيدات

الكيميائيات الزراعية عديدة ومتشبعة الانواع والاغراض وجميعها يستهدف مكافحة ومجابهة كل ما يضر بالانسان والحيوان من خلال تحسين الانتاجية المحصولية نوعا وكما والبعض منها يعمل كمواد اضافية للغذاء. من بين هذه الكيميائيات الزراعية نخص بالذكر الاسمدة والمبيدات ومضادات الاعلاف وغيرها. لا نغالي القول عندما نشير الي ان الزراعة بكل مدخلاتها تمثل نسبة كبيرة من الدخل القومي للعديد من الدول خاصة الدول النامية غير الصناعية. ان كانت الزراعة تمثل ١٠-٢٠% من الاقتصاد القومي الامريكي فما بالنا بالنسبة في مصر وغيرها من الدول الزراعية كالسودان وغيرها. مفهوم الاكتفاء الذاتي من السلع الزراعية وما يصاحبها من صناعات ليس بالجديد حيث برز وتعاظم بشكل ملفت للنظر منذ ما يزيد عن ١٠٠ عام مضت وحتي الان ولكن بمسميات مختلفة مثل الزراعة المستدامة والمتواصلة والحديثة والمتكاملة ... الخ. في الماضي كان يقصد بالاكتفاء الذاتي في المزراع ولدي المزارعين قيام الزراع بتوفير كل مستلزمات الانتاج الزراعي. وتدبير حاجاتهم من طعام ووقود وحيوانات مزرعية واسمدة ومعدات وملابس وبيع الفائض في المناطق الحضرية بعيدا عن الريف. الان تغير الوضع بشكل كبير وسريع من حالة الثبات الي الحالة التجارية حيث ان الفلاح كان يعول خمسة افراد يتحمل مسئوليتهم كاملة من غذاء وملبس ومأوي اما الان فقد تغير الوضع كثيرا حيث زاد ما يعولهم الي سته اضعاف هذا العدد. للقد كانت غالبية السكان في القري والضواحي بما يساوي اكثر من ٨٥% اما الان فقد وصل عدد سكان الحضر حوالي ٩٠% من جهة التعداد. هذا واضح عيانا بيانا عندنا في مصر حيث اصبحنا نعاني من تكدس المدن خاصة العاصمة بسبب الهجرة العشوائية لسكان الريف الي المدن لاسباب عديدة منها ضيق مجالات العمل في القري والنجوع. لقد ادي هذا الوضع المأساوي الي تغير كبير في نظام وشكل العمالة الزراعية وغيرها. لا اغالي القول اذا قلت ان الوقت قريب لنري ان غالبية عمال

الزراعة ومن يحرثون الارض ويزرعونها ويحصدون الانتاج من النساء مما سوف يغير كثيرا من تركيب المجتمع المصري. في اوائل السبعينيات شاهدت هذا الوصع في السودان حيث النساء من الدول المجاورة يعملن في الحقول بينما الرجال كسالي يستظلون بظل الاشجار حيث تعمل النساء يرعون الاطفال. لقد اصبحت مهام الزراعة الحديثة الكثيفة تحقق اعلي انتاجية محصولية بجودة عالية وتربية الحوانات بشكل موسع الي جانب العديد من الاعمال الاخري.

حقيقة الامر ان الزراعة الحديثة اتخذت مسارات تجارية بشكل واضح وهذا ليس عيبا او انحراف عن الطريق بل العكس هو الصحيح حيث الاتجار يتطلب وفرة في الانتاج مع مواصفات جودة عالية سواء للتصدير خاصة وكذلك للاستهلاك المحلي علي وجة العموم. لسنا في حاجة للقول بانه يستحيل تحقيق أي انتاج زراعي بدون معدات ومدخلات انتاج ومن بينها الكيميائيات الزراعية. وهذه تمثل نسبة كبيرة من مجموع المدخلات للوصول الي هذه المرحلة في امريكا كمثال ممكن تقسيم التاريخ الزراعي من منطلق ثلاثة محاور عريضة واساسية: السنوات الاولي شهدت عمليات شاقة وكدح ونمو طبيعي في الزراعة صاحبها زيادة في المخرجات بدرجة تتناسب مع المساحات الجديدة التي دخلت في الزراعة. المرحلة الثانية تداخلت مع الاولي واشتملت علي ثورة ميكانيكية في النظم الزراعية التي بدأت في القرن التاسع عشر مع تخصيص نسبة كبيرة من الاراضي الزراعية لزراعة اعلاف الحيوانات وانتاج الغذاء والالياف للاستهلاك الادمي. لقد جعلت الماكينات امكانية قيام الفلاح بحرث ٤٠ اكر/يوم. هذا بينما ثلاثة من كل اربعة عمال علي مستوي العالم يقومون بحرث واحد اكر في اليوم بالمعدات البدائية تماما. لقد تميزت هذه الفترة كذلك بتكثيف النشاط البحثي لتحسين الطرق الزراعية مثل الدورة الزراعية واستخدام محاصيل الغطاء النباتي والحرث والتسوية الكونتورية والري الحديثة وانشاء طيات زراعية متخصصة. من الانجازات التي تحققت خلال هذ الفترة كذلك اكتشاف القرار الذي ينقل حمي الماشية عام ١٨٨٨. المرحلة الثالثة تمثل المرحلة الجارية للكيميائيات والتي حدث فيها استخدام واسع

وعريض للكيميائيات الزراعية في بدايات مثيرة للتامل. مثال ذلك ان ٥٤% من السلع الزراعية انتجت عام ١٩٦٠ من مساحات صغيرة وقليلة جدا بالمقارنة بما كان علية الوضع قبل حقبتان زمنيتان مضت. صناعة الكيميائيات تاخذ في الاعتبار الحفاظ علي البيئة وحماية المجتمعات من اية اضرار ومخاطر من جراء استخدام المنتجات الصناعية.

☒ **تشريعات الامان Safety regulations:**

الكيميائيات تدخل في كل مجال من مجالات العمل الزراعي. منذ ٣٠ عاما مضت فقط كانت الزراعة تستخدم ٥٠ مركب كيميائي زراعي فقط. الان تنعم الزراعة بمئات من المركبات او المواد الفعالة المجهزة فيما يقرب من ٤٠-٥٠ الف مستحضر تجاري يستخدم في التطبيق الفعلي والميداني. منذ ان اصبحت الكيميائيات تلعب دورا كبيرا وفعالا ومؤثرا في الانتاجية الزراعية او المنظومة الزراعية بكل جوانبها اصبح مهندسي الكيمياء معينون بكل جزئية كبيرة كانت او صغيرة عن كفاءتها واقتصاديات الانتاج وكذلك الامان في ظل العديد من القوانين والتشريعات الامريكية ونفس الشئ في الدول الاخري خاصة مصر ولكن اشير فقط لبعض القوانين الهامة في امريكا:

-١- قانون التفتيش علي اللحوم عام ١٩٠٦ (كما عدل).

-٢- قانون الغذاء والدواء ومواد التجميل في عام ١٩٣٨ (الذي عدل بواسطة تعديل ميللر ١٩٥٤ فيما يتعلق بمخلفات المبيدات ، شهادة اللون لبيل عام ١٩٦٠ ، والتعديل في قانون الادوية عام ١٩٦٢ والذي اطلق علية جملة Delaney (او السرطان) ٤٠٩ (C) (3) (A) لتعديل مضافات الغذاء.

-٣- قانون التسويق الزراعي عام ١٩٤٦ (كما عدل)

-٤- قانون المبيدات الحشرية والفطرية ومبيدات القوارض عام ١٩٤٧

-٥- قانون التفتيش علي منتجات الدواجن عام ١٩٥٧.

-٦- القانون العام 139 – 86 في عام ١٩٥٩.

-٧- القوانين الفيدرلية للسيطرة علي المبيدات في البيئة عام ١٩٧٢ و ١٩٧٥.

تتزايد القيود علي استخدام الكيميائيات الزراعية كلما زادت دائرة الاحتياجات حيث تؤخذ الاضرار المؤثرة للكيميائيات علي الصحة العامة والحياة البرية من قبل السلطات المعنية وتوزن في مقابل القيمة في الزراعة. في امريكا علي سبيل المثال توضح وتعضد وتنفذ وتراقب القوانين والتشريعات من قبل الوكالات الفيدرالية بما فيها وزارة وادرة الغذاء والدواء FAD واللجنة التجارية الفيدرالية ووزارة الداخلية ووزارة المواصلات او الاتصال وكذلك الهيئات المعنية في الولايات بالتناسق مع الخطوات القياسية السائدة والمعمول بها في الصناعة. من الامثلة الواضحة للحماية والوقاية وضع توصيات البطاقات الارشادية واتباع ارشاداتها بعقلانية وتفهم من قبل المستخدم.

☒ المبيدات Pesticides:

لاكثر من ٣٠٠ مليون سنة استوطنت الحشرات سطح الكرة الارضية وتواجدت في المياة العذبة مع غيرها من الكائنات الحية. الحشرات توجد في كل مكان مما يعني صراع مستمر مع الانسان علي الطعام كما يجب محاربة الحشرات في نقل الامراض. لقد قدرت هيئة الصحة العالمية ان حوالي ثلث المنتجات الزراعية علي مستوي العالم تستهلك او تتلف بواسطة الحشرات. الحمي الصفراء والملاريا وغيرها من الامراض تنتقل بواسطة البعوض. في اتجاه مكافحة الحشرات تستخدم المبيدات خاصة القوية منها لان نشوء الانواع ليس لها هيكل ولكنها اقوي نسبيا بالنظر لوزنها عن الحيوانات الاخري وتستطيع تحمل العديد من الكيميائيات بسبب الجدار الخارجي الخشن. بكلمات اخري فانها تعيش في حماية الجليد المقاوم لمعظم الكيميائيات والتي يجب ان تنفذ من الجلد قبل ان تحطم الحشرة. من المعروف ان بعض التلف او الضرريصاحب استخدام بعض الكيميائيات والتي تكون قوية بما فيه الكفاية لتعمل كمبيدات حشرية. ما هو مطلوب من المبيدات تحقيق التوازن بين الفوائد والضرر وايجاد مبيدات جديدة اقل ضررا.

لقد قدر ان الفقد السنوي الذي تحدثة الافات الزراعية اكثر من ١٠ بليون دولار امريكي منها بليون بسبب الحشرات وثلاثة بليون بواسطة الامراض النباتية وبليون

بواسطة القوارض وبليون بواسطة الفطريات واربعة بليون بواسطة الحشائش. يقوم الفلاحون بصرف حوالي. ١,٧٥٠ مليون دولار سنويا لشراء مواد مكافحة الافات وهي تمثل ١,٧% من اجمالي المبيعات الزراعية. لا يمكن الاستمرار في القول وباصرار ان هذا الفقد سيظل كبيرا لان الحشرات لابد وان تتعرض لوسائل متباينة من المكافحة بالكيميائيات وغيرها من الطرق مثل الزراعة المناسبة للاراضي والانشاء السليم والمناسب للمباني وغيرها. لقد اصبحت كل القطاعات الزراعية ومسئولي الصحة العامة تهتم بمكافحة الافات والبحث عن الكيميائيات المناسبة الفعالة ذات الامان النسبي العالي. لقد اتفق الجميع علي ضرورة الحفاظ علي المصادر الطبيعية مع زيادة انتاجية الاراضي. مهندس الكيمياء مطالب بتصنيع هذه المواد الفعالة في مكافحة الافات وتحت ظروف معينة المساعدة في استخدامها.

☒ **المبيدات الحشرية insecticides:**

المبيدات الحشرية عبارة عن مواد او مستحضرات لتحطيم الحشرات وهي تقسم دوما تبعا لطريقة احداث الفعل. السموم المعدية قاتلة فقط للحشرات التي تتناولها اما المبيدات الحشرية الملامسة تقتل بعد ملامسة المبيد لجسم الحشرة الخارجي اما المدخنـــات Fumigants تحدث الفعل ضد الحشرة خلال الجهاز التنفسي. الجــــدول (٩-٦) تشمل بعض المبيدات الحشرية الاساسية في كل قسم. قد تستخدم هذه المبيدات علي صورة رش اذا كانت في صورة سائل او معلق او تستخدم كمسحوق تعفير او علي صورة غاز. المبيدات الجهازية Systemic علي خلاف المبيدات الحشرية التقليدية تمتص وتنتقل داخل النباتات. لذلك فهي تجعل النباتات سامة للحشرات ذات الفم الثاقب الماص مثل المن والعنكبوت الاحمر وغيرها والتي يصعب قتلها بالمبيدات الملامسة او المعدية العادية. تجري محاولات مكثفة لايجاد مبيدات فعالة في الحشرات الضارة ولكنها لا تضر بالانواع النافعة من خلال الاختيارية selectisity.

من الناحية التاريخية تظهر السجلات ان المبيدات الحشرية قد استخدمت منذ ما يزيد عن ١٠٠٠ قبل الميلاد. لقد كانت هذه المبيدات عديمة الفائدة لانها كانت تعتمد علي الوهم والخرافات وليس علي أي سند علمي او معرفة علمية. بالرغـــم من ان

مركبات الزرنيخ كانت معروفة كمواد سامة منذ عام ٤٠ بعد الميلاد فانها لم تستخدم في العالم الغربي حتي عام ١٦٦٩. في حوالي منتصف القرن الماضي فان استخدام اخضر باريس وزرنيخيات الرصاص وغيرها من الكيميائيات السامة بدأت كطريقة اساسية في مكافحة الحشرات.

جدول (٩-٦): المبيدات الحشرية المقسمة تبعا لطريقة احداث الفعل

سموم معدية Stomach poisons	سموم بالملامسة Contact insecticides	المدخنات Fumigants
BHC, DDT, methox-yxhlor, Meta Systox, lead arsenate, caleium arsenate, paris green, sodium Auoride, Auosilieates, compounds of phosphorus and mercury.	BHC, DDT, Toxaphene, chlordane, dieldrin, aldrin, lindane, methoxychlor, nicotine preparations, lime-sulfur, oil emulsions, pyrethrins, rotenone, synthetic thioeyanates, organic phosphates such as TEPP, Malathion, parathion, and Meta Systox, Sevin.	BHC, hydrogen cyanide, carbon disulfide, pdichl-orobenzene, nico-tine, naphtha-lene, ethyleneox-ide & dichloride, methyl bromide.

☑ **المبيدات الحشرية غير العضوية Inorganic insecticides:**

في السنوات الحديثة تم احلال المركبات غير العضوية كمبيدات حشرية بالمركبات العضوية في العديد من التطبيقات. الزرنيخات والفلورين والمركبات الفوسفورية تعتبر من المبيدات الحشرية ذات السمية الكافية. من العيوب الكبري لهذه المواد السمية النسبية للانسان وغيرها من الحيوانات ذات الدم الحار عند التداول وكمخلفات في المنتجات الغذائية. زرنيخات الرصاص شائعة الاستخدام كمبيد حشري في صورة (pbHAsO4) ويمكن ان تجهز من خلال السلاسل التالية من التفاعلات:


$3PbO + 2CH_3CO_2H \rightarrow (CH_3CO_2)_2 Pb.PbO + H_2O$


$(CH_3CO_2)_2Pb.PbO + 2H_3AsO_4 \rightarrow Pb_3(AsO_4)_2 + 2CH_3CO_2H + 2H_2O$


$Pb(AsO_4)_2 + 2HNO_3 \rightarrow 2PbHAsO_4 + Pb(NO_3)_2$


$Pb(NO_3)_2 + H_3AsO_4 \rightarrow PbHAsO_4 + 2HNO_3$

التصنيع الفعلي لزرنيخات الرصاص الحامضية PbHAsO4 ابسط كثيرا مما في المعاملات الموضحة اعلاه. يتم اذابة اليسارج في الكميات المناسبة من حامض الخليك وحامض النتريك. الكمية النظرية من حامض الزرنيخيك تضاف ثم يزال زرنيخات الرصاص المترسبة بالترشيح ويتستخدم مخلوط حامض الخليك والنتريك في المرشح مرة اخري. يمكن عمل ثلاثة ترسيبات من زرنيخات الرصاص بل تقوية الحامض او استبعادة. يتراوح المحصول من ٩٥-٩٧%. المنتج النهائي يحتوي ٣١-٣٣% ثالث اكسيد الزرنيخ ويلون باللون الوردي لتجنب وصولة للمواد الغذائية مثل الدقيق ومسحوق الخبيز. يستخدم زرنيخات الرصاص بشكل واسع لمكافحة خنفساء البطاطس والفراشة الغجرية في بساتين التفاح. زرنيخات الكالسيوم ارخص ولكنها تلتصق جيدا علي سطح الاوراق ومن ثم تكون قليلة الفاعلية. لقد قل استخدام هذا المبيد بشكل كبير بواسطة استخدام المبيدات الحشرية العضوية مثل الميثيل باراثيون او السيفين او الجوثيون. المبيد الحشري التجاري عادة يكون مخلوط من زرنيخات ثلاثي الكالسيوم (Ca3(AsO4)2) والجير ويسمي زرنيخات الكالسيوم القاعدية. مركبات الفلورين عبارة عن سموم معدية هامة كبدائل لمركبات الزرنيخات. هذه المركبات متناهية السمية علي الانسان مما يستدعي الحيطة والحذر عند التطبيق والتداول. الفلوريدات عالية الذوبان في الماء حيث يستخدم علي النباتات ولكن فلوريد الصوديوم يستخدم بشكل عريض لمكافحة الصراصير وقمل الفراخ. قد تستخدم الفلوسليكات والفلومينات قد تستخدم علي النباتات بسبب تناقص الذوبانية. المركبات المناسبة هي فلوالومنيات الباريوم. نحن نذكر هذه المركبات في هذا المقام كسرد تاريخي.

- **يستخدم الكبريت:**

ومركباتة لحد ما في مكافحة الاكاروسات والعناكب وغيرها من الحشرات ولكن الاستخدام الاساسي تتمثل في مكافحة الفطريات كمبيدات فطرية. الكبريت واحد من المبيدات الفطرية التي يطلق عليها "workhorse" يستخدم لمجابهة البياض الدقيقي علي اشجار الفاكهة. الصور المناسبة بالنظر لدرجة النعومة من العنصر يتحصل عليها

بالطحن حتي ٣٢٥ مش او ادق او الكبريت المنصهر القابل للاستحلاب وتسخين مخاليط الكبريت مع البنتونيت استخدام الكبريت الطافي من استرجاع العنصر من كبريتيد الايدروجين من البترول وغازات الفحم. الكبريت الدقيقي المطحون قد يستخدم في التعفير بدون مواد اضافية ولكن يحتاج مواد مبللة لتجهيز معلقات لاغراض الرش. لقد استخدم الكبريت الجيري بشكل عريض في الماضي لمكافحة الحشرات القشرية والامراض النباتية التي تصيب اشجار الفاكهة. هذه قد تجهز باضافة الماء لمخلوط جاف من الجير والكبريت واستخدام حرارة التفاعل من طفي الجير الحي لمساعدة التفاعل بين ايدروكسيد الكالسيوم والكبريت للحصول علي كبريت جيري ذاتي الغليان ، بواسطة غلي مخلوط الجير والكبريت والماء مع حرارة خارجية او بتبخير الماء من المخلوط المغلي للحصول علي المخلوط الجاف. بالرغم من ان التفاعل معقد يعتقد ان الكبريتيد الخماسي هو اكثر المبيدات الفطرية فاعلية. من الثابت ان استخدام الكبريت الجيري تناقص بشكل حاد وبسرعة لصالح المبيدات الفطرية العضوية بسبب سميتها علي النباتات خضريا وثمريا.

- **حامض الايدروسيانيك**

مدخن فعال ضد العديد من الافات خاصة الحشرات. لقد استخدمت كميات كبيرة في صناعة الموالح والقليل استخدم في تدخين الحبوب والمباني. عندما يستخدم علي نطاق قليل يتم انفراد الغاز عند الحاجة باضافة حامض الكبريتيك الي بلورات من سيانيد الصوديوم ولكن يوجد متوفر في الاسواق سائل تجاري يحتوي علي ٩٨% من حامض الايدروسيانيك والباقي ماء. لقد حلت مركبات مثل الباراثيون او البترول مع المالاثيون وغيرها من المركبات المناظرة محل حامض الايدروسيانيك خاصة في بساتين اشجار الموالح. يجب اتخاذ الحذر والحيطة عند تداول هذا الحامض لانه ليس مبيد حشري قوي ولكنه سم قاتل للانسان والحيوان.

المشتقات النباتية او المواد العضوية الطبيعية تستخدم كمبيدات حشرية وتتوقف سميتها علي الالكالويدز التي تحتوي عليها. هذه المبيدات الحشرية تمثل نسبة صغيرة

من مجموع المبيدات الحشرية التي تستهلك سنويا. كما هو الحال مع صناعة المبيدات غير العضوية فان المبيدات المشتقه من النباتات يتم احلالها بواسطة المواد العضوية المخلقة. البيرثرينات يتحصل عليها من زهور نبات البيرثروم وهي مواد سامة من الاسترات العضوية غير النتروجينية تسمي البيرثرينات. المصادر الاساسية للازهار او المستخلص كينيا واليابان والكونغو والبرازيل. يتم ضغط الازهار وطحنها لمسحوق دقيق ثم تستخلص عدة مرات بواسطة الكيروسين او غيرة من المذيبات العضوية. يتم تركيز المستخلص عن طريق التخلص من المذيب تحت تفريغ علي درجة حرارة ٦٠°م والراتينج الزيتي الناتج يستخدم لتجهيز المبيد النهائي. البيرثرينات ذات اهمية بسبب تاثيرها الصارع knockdown السريع ضد الذباب مع عدم سميتة علي الانسان والحيوانات ذات الدم الحار. الاستخدام الواسع للبيرثرينات في عبوات الايروسولات لمكافحة الافات المنزلية ادي الي تجهيز مستخلصات عالية التركيز خالية من المعادن المترسبة لتجنب انسداد البشابير. النيتروميثان فعال كمذيب لهذا النوع من الاستخدام المواد المنشطة synergists او activators (مواد تزيد الفعل الابادي) ضد (الحشرات) تستخدم مع البيرثرينات ومن اهمها البيرونيل بتوكسيد.

الالثيرين اسم اعطي لسلسلة الليل السينيرين I وهو احد مكونات البيرثروم والمركب له صفات متماثلة ضد الحشرات ولكن يعاني من نقص المنشطات. للقد اكتشف المركب عام ١٩٤٩ في وزارة الزراعة الامريكية وخلال سنة وصل الي المرحلة التجارية. هذا المركب ينتج في اليابان فقط في الوقت الراهن. لقد تم تجهيز بيرثريودات اخري علي المستوي التجريبي اثبتت ثبات المركب عند التعرض لضوء الشمس وهي قليلة الضرر نسبيا علي الثدييات والحياة البرية. لقد ذكرت هذه المركبات ومسارات تخليقها وسلوكها وتمثيلها في مواضع كثيرة من هذا الكتاب.

- **النيكوتين**

عبارة عن الكالويد متطاير تحصل عليه بمعاملة النواتج الثانوية في صناعة الدخان مثل السوق والاوراق التالفة مع محلول مائي من القلوي ثم التقطير بالبخار.

بسبب طبيعة تطاير المركب فان معظم النيكوتين يتحول الي كبريتات ويباع علي صورة محلول ٤٠% نيكوتين. يستخدم المحلول ضد المن ونطاطات الاوراق والتربس كما يستخدم كمدخن.

- **الروتينون**

هو المادة الاساسية السامة في جذور العديد من النباتات الاستوائية وتحت الاستوائية من اهمها الديريس. المركب عبارة عن مركب عضوي معقد لانتروجيني غير متجانس الحلقات ك٢٣يد٢٢أ٦. المركبات الاخري قريبة من الروتينون ولكنها غير سامة بشكل كافي وهي توجد كذلك في المستخلص. لم تبذل مجهودات لفصل الروتينون عن هذه المواد. يتم التخلص من المذيب ثم يذاب الراسب في مذيب قابل للخلط مع الماء مثل الاسيتون. مركبات الروتينويز فعالة كسموم بالملامسة وعن طريق المعدة. لقد استخدمت هذه المركبات لسنوات طويلة لقتل الاسماك بواسطة الاهالي في شرق الانديز واليابان ولكن استخدامها العريض في امريكا كان كمبيدات حشرية عادة في وقت حصاد المحاصيل وكذلك في خطائر ابقار اللبن لامانة النسبي العالي.

☒ **المركبات العضوية المخلقة Synthetic organics**

الزيادة في تخليق المركبات العضوية كي تستخدم كمبيدات حشرية منذ الحرب العالمية الثانية احدثت ثورة في هذه الصناعة لدرجة وصلت لحد الظاهرة. في عام ١٩٤٠ كانت مخرجات المبيدات الحشرية العضوية المخلقة كبيرة في حدود ملايين قليلة من الارطال وفي عام ١٩٧٢ وصل الانتاج السنوي من المبيدات اكثر قليلا من ١١٥٠ مليون رطل (جدول ٩-٧). سوف اضع هذا الجدول بالرغم من مرور اكثر من ثلاثين عاما علي هذه الاحصائية لكي يقف القارئ علي التطور التاريخي لهذه المبيدات التي ازدهرت فيها الصناعة.

جدول (٩-٧): مبيدات الافات والمنتجات المرتبطة بها ١٩٧٢.

	الانتاج بالالف رطل	قيمة الوحدة لكل رطل
الانتاج الكلي	١١٥٧٦٩٨	١,٠٧
بنزينودز	٦٥٧٠٩٢	١,١٧
مركبات لابنزينودية	٥٠٠٦٠٦	٠,٩٣
مبيدات ومنتجاتها الحلقية cyclic		
- الانتاج الاجمالي	٨٣٩٣٦٠	١,٢٤
- مبيدات فطرية	٩٨١٦٤	٠,٦٦
- مبيدات حشائش وهورمونات نباتية	٣٧١٧٣٠	٢,٠٣
- مبيدات حشرية وقوراض	٣٦٩٤٦٦	٠,٧٤
مبيدات ومنتجاتها غير الحلقية acyclic		
- الانتاج الاجمالي	٣١٨٣٣٨	٠,٦٧
- مبيدات فطرية	٤٤٦٤٨	٠,٦٠
- مبيدات حشائش وهورمونات نباتية	٧٩٥٨١	٠,٧٧
- مبيدات حشرية وقوراض-مصلحات تربة-مدخنات	١٩٤١٠٩	٠,٦٥

لا ددت او دايكلورودايفينيل تراي كلورو ايثان :

لقد اكتشف المركب لاول مرة بواسطة Zeidler في المانيا عام ١٨٧٤ ولم تعرف صفاتة الابادية علي الحشرات حتي عام ١٩٣٧. لقد استخدم المبيد بكثافة خلال الحرب العالمية الثانية لمكافحة قمل الجسم ويرقات البعوض. لقد كان اول مركب له اثر باقي فعال بالملامسة. لقد حفز الكشف عن تاثير الددت البحاث نحو ايجاد وتطوير مبيدات حشرية اخري وكذلك دعت الحكومة الامريكية الي ايقاف استخدامة في امريكا في اوائل السبعينات. في تاريخ ايقاف الدورة كانت السجلات تشير الي انه اكثر مركب استخدم. لقد كان الايقاف بسبب الكشف عن انهياره البطئ بما يسمح للمركب بالتخزين في دهون الكائنات الحية ومن ثم يظهر بالتبعية في السلسلة الغذائية. لقد وجد ان المركب ينتقل ويوجد في البان الابقار والانسان. اشارت التقارير كذلك ان الددت يجعل الطيور تضع بيض ذات قشرة رقيقة جدا مما يقلل من فقس البيض بشكل حاد. العامل الاخير في قرار ايقاف الددت كان بناء علي تقرير معملي اثبت ان الددت يسبب اورام

شبيهة بالسرطان في الجرذان والفئران. مازال الددت يستخدم خارج امريكا لمكافحة البعوض الحامل للملاريا.

من الصعوبات الكبري الاخري تطور السلالات المقاومة للددت بواسطة الافات وظهور افات جديدة لم تكن موجودة قبل استخدام الددت. مثال ذلك كانت الفراشة الغجرية مشكلة لسنوات في صناعة التفاح. الان الددت يحقق مكافحة ممتازة ضد هذه الافة ولكن في المقابل زادت اعداد الاكاروس الاوربي ولافات الاوراق الحمراء. هذا بسبب قتل المفترسات الطبيعية بواسطة الددت غير مماثلة لما يحدث مع المركبات العضوية المخلقة مما ادي الي تطوير مركبات جديدة اخري عديدة.

توجد طرق تجارية عديدة لصناعة الددت. الطريقة العادية عبارة عن تكثيف خارج للحرارة بين الكلورال والكلوروبنزين في وجود الشبة

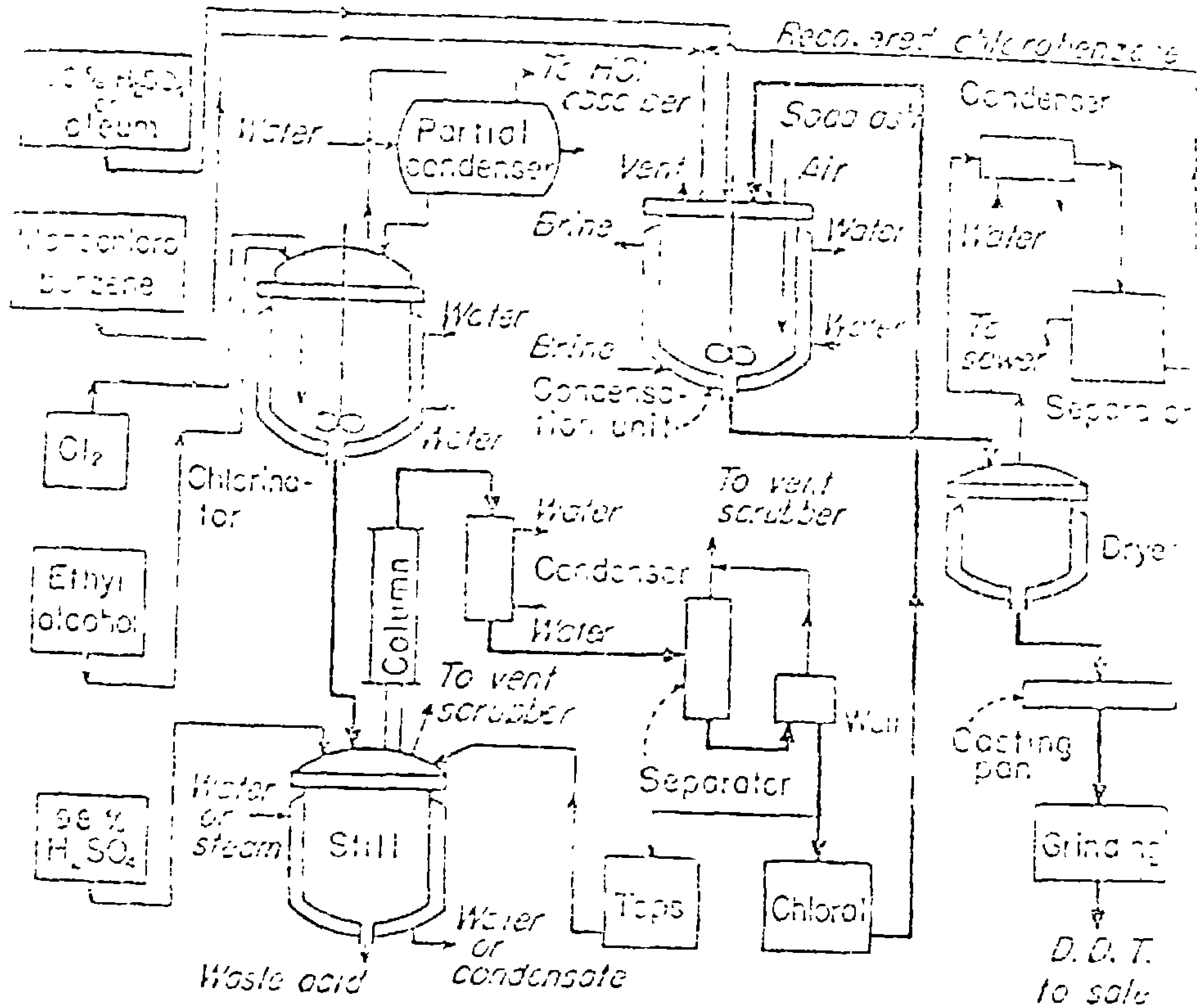


$$2C6H5Cl + OCHCCl3 \longrightarrow (C6H4Cl)2\ CHCCl3 + H2O$$

العملية كما هي موضحة في الشكل (٩-٢) يمكن ان تجزأ وتنسق في الخطوات المتتابعة التالية:

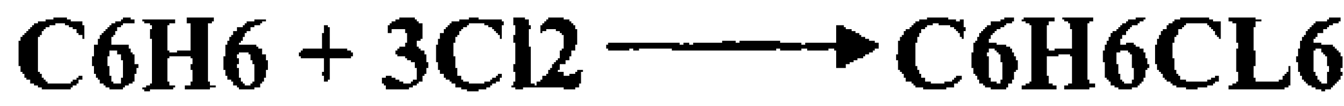
تتم كلورة الكحول الي الكلورال الكحولي في ٧٥٠ جالون لتنك الكلورة المبطن بالزجاج في البداية علي درجة حرارة اقل من ٣٠°م ثم ٧٥ ، ٩٠°م (ch). هذا يحدث في مدة ٦٠-٧٠ ساعة وفيها يتم التحكم في الحرارة خلال الماء في الملفات او الجاكت (OP). الزيادة من الكحول وحامض الايدروكلوريك تمرر الي مكثف جزئي الذي يسيل الكحول من الحامض الذي يمتص بعد ذلك والكمية الصغيرة من الايثيل كلوريد التي تقوي (ch). يتحلل الكلورال الكحولي بواسطة حامض الكبريتيك الي الكلورال وينقي بالتقطير (OP). يتم تكثيف الكلورال والكلوروبنزين باستخدام حامض كبريتيك قـوي (١٠٠%) او الشبة في مفاعل مبطن بالزجاج سعة ١٠٠٠ جالون. ياخذ التفاعل ٥-٦ ساعات ويسيطر علي درجة الحرارة ١٥-٣٠°م بواسطة ملفات البخار (ch). يتم سحب الحامض (op) ويتم غسل الددت بالماء مرات عديدة (op) ويتم التعادل بواسطة رماد الصودا (ch). بعد ذلك يتم تساقط مخلوط الددت والكلوروبنزين لمجفف سعة ٥٠٠ جالون حيث يعمل البخار علي صهر الددت ويقطر أي زيادة من الكلوروبنزين التي لم تتفاعل (op). يتم تمرير الددت المنصهر الي وعاء الصلابة ثم يطحن (op).

يوجد الددت في عدد من المشابهات. المشابة بارا-بارا هو اكثرها فاعلية وتطور عمليات وخطوات التصنيع للحصول علي اكبر نسبة من هذا المشابة ومع هذا فان الددت الخام يحتوي علي كميات كبيرة من المشابة اورثو-بارا كشوائب. للاستخدام في عبوات الايروسول يستلزم تنقية الددت.



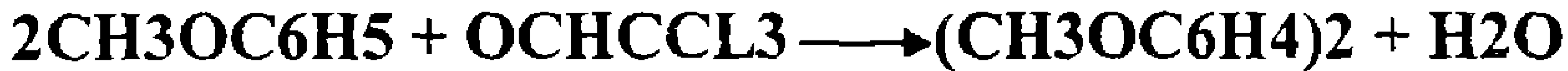
شكل (٩-١): خريطة انسيابية Flow chart لتصنيع الددت محورة من (١٩50)
.chem.. Eng. (N.Y.) 57 (١١) 204

سادس كلورو البنزين BHC: يوجد المركب في عدد من المشابهات الفراغية من اكثرها سمية مشابة الجاما. بسبب هذه التخصصية المميزة لم تكتشف صفات المركب الابادية حتي عام ١٩٤٢ في انجلترا ولو ان المركب حضر اولا بواسطة Faraday عام ١٨٢٥. يتم تخليق BHC او ١و٢و٣و٤و٥و٦- هكساكلوروسيكلوهكسان بواسطة كلورة البنزين في وجود acitinic light كما في المعادلة التالية:


$$C6H6 + 3Cl2 \longrightarrow C6H6CL6$$

الميزوكسي كلور (بيس ميزوكسي فينيل) ترايكلورو ايثان: هذا المركب به مجاميع OCH3- يحدث فيها احلال بمجاميع كلور CL- الددت. المركب فعال ضد الحشرات مع سمية قليلة علي الحيوانات ذات الدم الحار كما انه امن علي النباتات. المركب له تاثير صارع كبير مقارنة بالددت. يمكن تخليق الميثوكسي كلور بتفاعل الميثيل كلوريد او الدايميثيل سلفات مع فينات الصوديوم لانتاج الانيسول والذي يتفاعل مع الكلورال كما في المعادلات التالية:


$$CH3CL + NAO66H5 \longrightarrow CH3OC6H5 + NACL$$


$$2CH3OC6H5 + OCHCCL3 \longrightarrow (CH3OC6H4)2 + H2O$$

التوكسافين: مبيد حشري من الكافين الكلوريني فعال ضد العديد من الانواع الحشرية. يحضر بكلورة الكافين مع الكلورين ٦٧-٦٩%. ينتج الكافين بعمل مشابهات الالفا-بيتين وهو المكون الرئسيس في التربنتين. ظروف التصنيع تحدث تاكل علاوة علي التاثيرات السامة. التوكسافين له التركيب البنائي C10H6CH8.

الملاثيون: مبيد حشري من الفوسفورو دايثيونات الشائع الاستخدام لمكافحة مدي عريض من الافات الزراعية والمنزلية. المركب قليل السمية علي الثدييات. وتركيب الكيميائيات للداي ايثيل ميركابتوسكسينات O,O-dimethyldithiophosphate.

الباراثيون: تركيبة o,o-diethyl-p-nitrophenyl thiophosphate. لقد وصل انتاج هذا المركب مع غيرة من المبيدات الفوسفورية العضوية في ذلك الوقت لاكثر من ٩٠ مليون رطل وزادت الانتاجية بعد ذلك.

المواد الجاذبة والطاردة: تستخدم في هذه المركبات الاسهام في السيطرة علي تعداد الافات مع الحفاظ علي البيئة والحياة البرية وتقليل المخاطر. تحضر طعوم سامة من المواد الجاذبة مع السموم وغيرها من المصائد التي تحتوي علي مواد متخمرة ويوجد كذلك الجاذبات الجنسية او الفورمونات وهناك المعقمات الكيميائية وكذلك التعقيم بالاشعاع والمبيدات الميكروبية. حديثا زاد الاهتمام نحو استخدام منظمات النمو الحشرية او مشابهات هورمون الحداثة. هذه المركبات تعمل علي منع تطور اليرقة الي حشرة كاملة ومنها الميثوبرين وهو يحتوي علي البولي اميد بقطر ١ ميكروميتر وهو ينتشر علي امتداد ٧-١٠ ايام.

المدخنات Fumigants: عبارة عن كيميائيات تطلق ابخرة سامة. يوجد عديد من المركبات تفيد في مكافحة حشرات التربة مثل الكلوروبكرين وثاني كبريتيد الكربون وبروميد الميثيل والاثيلين داي بروميد. هذه الالكان الهالوجينية تمثل الجزء الاكبر من مدخنات التربة التي تباع. في المخازن والمباني المغلقة قد يستخدم حامض الايدروسيانيك او رابع كلوريد الكربون. تستخدم المدخنات في معاملة العبوات.

المبيدات الاكاروسية Miticides: هذه النوعية من المبيدات ضرورية لقتل الاكاروسات التي تزايدت بعد التوسع في استخدام المبيدات الحشرية التي تقتل الاعداء الطبيعية للاكاروس. من المبيدات الاكاروسية الشائعة الالكلثين والتترادیفون والموروسيد والتوراك. هناك تجهيزات اخري في الزيوت تستخدم في مكافحة الاكاروسات علي الاشجار الساكنة. هناك مركبات فوسفورية جديدة مثل الوثيون تستخدم في مزارع الفاكهة في حين تراجع استخدام الكبريت. مركبات الدانيتروفينول وجدت مكانا كبيرا في السوق.

مبيدات القوارض Rodenticides: القوارض من الحيوانات الخطيرة التي تسبب تلف شديد للحاصلات الزراعية كما تنقل مسببات العديد من الامراض الوبائية للانسان والحيوان. للتدليل علي خطورتها نقول انه في السبعينيات كانت القوارض تسبب فقد محصولي بمقدار اكثر من بليون دولار في السنة. هناك مركب الوارفارين ومشتقات الكومارين ومركبات اخري تعتمد على ١و٣-اندانديون بالاضافة الي المركب ذات الرقم الكودي ١٠٨٠ (صوديوم مونو فلوروواسيتات) وهو يقتل كل شئ لذلك لا يستخدم الا بواسطة خبراء ومتدربين وهو يحضر بتفاعل ايثيل كلورو اسيتات وفلوريد البوتاسيوم في معقم علي درجة حرارة ٢٠٠°م. مركب الفلورو اسيتات الناتج يحدث له تصبنن مع محلول الصودا الكاوية في الميثانول ثم يتم بلورة المركب. هناك مركب جديد او قديم لانة مازال يستخدم حتي الان وهو فوسفيد الزنك ومركب كبريتات الثاليوم. كذلك يوجد الاستركنين وغيرها من مبيدات القوارض الجديدة من مانعات تجلط الدم.

☒ **المبيدات الفطرية Fungicides:**

تشمل مبيدات مكافحة الطحالب Slimicides والمواد الحافظة للاخشاب وهي تمثل ١٢,٥% من مبيعات المبيدات. هذه المبيدات فعالة ضد الفطريات والنباتات الطفيلية والاعفان والبياض الدقيقي والاصداء والتفحمات وعش الغراب والمسببات المرضية التي تستطيع اتلاف النباتات الراقية والمنسوجات وحتي الزجاج مما يقدم قيمة كبيرة في حفظ غذاء الانسان واحتياجاتة. المسببات المرضية تهاجم التقاوي والنباتات النامية والمواد النباتية وفي الظروف المناسبة تهاجم المنتجات النهائية مثل المواد اللاصقة والجلد والمنسوجات. المبيدات الفطرية علي النباتات تعمل بالتلامس المباشر وهي في الغالب تضر بالنباتات العوائل والفطريات كذلك. تكلفة ايجاد وتطوير واختبار وتسويق أي مركب كيميائي عالية بسبب الانتهاء (الاختفاء) العالي للكيميائيات غير المناسبة. لقد قام Arther D. little يعمل حصر لعدد ٢٢ شركة عام ١٩٧٤ ووجد ان تكاليف التطوير والبحوث R&D لاي مبيد جديد تتطلب ٧,٤ مليون دولار. هذا يشمل

تكاليف R&D لكل المركبات التي فشلت والكم الهائل من المعلومات واختبار الفاعلية والثبات ومركبات الانهيار والتاثير علي الحشرات النافعة والكائنات الدقيقة في التربة والتاثيرات السرطانية ... الخ وغيرها من طلبات وكالة حماية البيئة الامريكية EPA. بعد ثلاثين عاما من هذا الحصر بلغت تكلفة ايجاد وتطوير المبيد الجديد ما يزيد عن ١٠٠ مليون دولار امريكي.

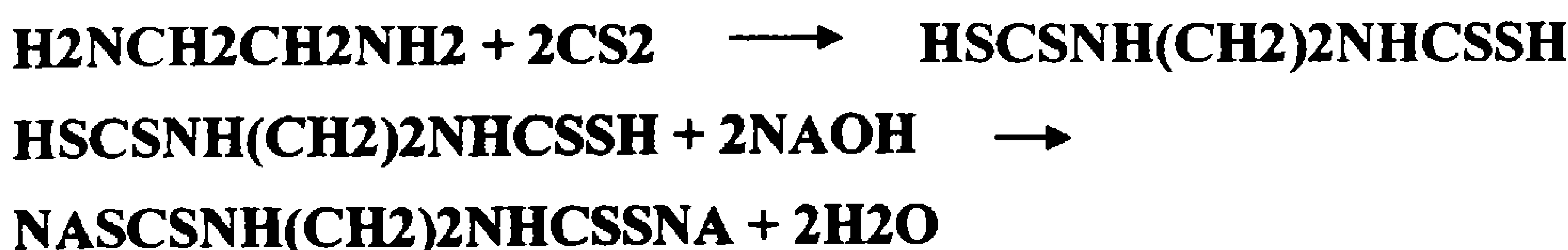
*** المبيدات الفطرية غير العضوية Inorganic Fungicides**

الكبريت العنصري ومركبات العناصر الثقيلة مثل النحاس والزئبق سادت الاسواق في بعض الفترات والاحيان. بسبب الاعتبارات البيئية تم الغاء تسجيل منتجات المعادن الثقيلة او وضعت تحت تقييد وكالة حماية البيئة الامريكية EPA. من اشهر المركبات مزيج بوردو وهو مبيد فطري هام يمكن تجهيزة في المنازل ويستخدم في صور مستحضرات عديدة. التركيب ٤-٤-٥٠ تتكون من ٤ رطل كبريتات نحاس مع ٤ رطل كبريت مائي مع ٥٠ جالون ماء.

***المبيدات الفطرية العضوية:**

تختلف هذه المركبات في التركيب ولكن العديد من الفطريات الجديدة تقع في التقاسيم: داثيوكرباماات ، الفينولات الكلورينية ، الكاربوكسيميدات. حيث ان الكلورة هامة جدا في المبيدات الحشرية الا انها اقل اهمية في المبيدات الفطرية. بعد الكبريت تجئ مركبات النتروجين ذات الاهمية الكبيرة. المبيد الفطري العضوي الناجح هو الفورمالدهيد الذي يباع في صورة محلول ٤٠% في الماء يسمي الفورمالين. بسبب التطاير العالي يستخدم كمدخن تعامل به التقاوي والتربة والصوب.

الداثيوكاربامات تحضر بتفاعل ثاني كبريتيد الكربون مع الامين لتكوين حامض الداثيوكارباميك. يتفاعل الحامض مع ايدروكسيد المعدن للحصول علي ملح ثابت:



H2NCH2CH2NH2 + 2CS2 ⟶ HSCSNH(CH2)2NHCSSH

HSCSNH(CH2)2NHCSSH + 2NAOH ⟶

NASCSNH(CH2)2NHCSSNA + 2H2O

ملح الصوديوم للاثيلين بيس داثيوكرباماات يستخدم مع كبريتات الزنك والجير ومحتمل ان يتفاعل لتكوين ملح الزنك. الفربام او حديدي دايميثيل ثيو كاربامات يعتبر من اقدم هذه المركبات وهي فعالة بوجة خاص ضد صدأ التفاح. الزيرام او زنك دايميثيل ثيوكاربامات والماينب او منجنيز ايثيلين بيس دايثوكرباماات هامة جدا في مكافحة اعفان الثمار علي الخضراوات. EPA تضع قيود علي هذه المركبات لانها تتكسر الي مركبات سامة مثل الثيوريا.

- **المبيدات الفطرية في التربة:**

تحتل مكانة كبيرة بين المبيدات الفطرية عندما تنبأ البعض بان اكثر من ٢ مليون اكر سوف تعامل لمكافحة اعفان الجذور. البنتاكلورونيترو بنزين PCNB لوحدة او مع مبيدات فطرية اخري مثل الكابتان تستخدم وقت الزراعة لمكافحة تدهور البادرات وبعض الامراض بعد الانبات.

- **المبيدات الفطرية الصناعية:**

من الامثلة البارزة كريوزوت قار الفحم والذي ظل مدة طويلة من المواد القياسية للحفاظ علي الخشف. المركب فعال وثابت وغير مكلف ولكنة لزج وله رائحة نفاذة. بسبب اللون الفاقع فان الخشب الذي يعامل به لا يمكن دهانة. حيث انه يستخدم في الاسوار ودهان اخشاب السكك الحديدية فان هذه الصبغة السوداء لا تمثل أي مشكلة. من المركبات الاخري التي تعامل بها الاخشاب الفينولات الكلورينية والنترا والبنتاكلوروفينول والكلوروواورثوفينيل فينول والبيتانافثول. تستخدم هذه المركبات في صورة ٥% محاليل في المذيبات العضوية. يوجد كذلك ٢و٤و٥-ترايكلورو فينول مبيد فطري صناعي اخر ويصعب تقدير الكميات التي تباع منه حيث انه يستخدم في صناعات اخري مثل تحضير مبيد الحشائش ٢و٤و٥-تي. نافثينات النحاس تستخدم للتغلب علي مشكال الياف القطن والصوديوم اورثو فينيل فينات يستخدم كمادة صناعية حافظة للفواكة. بعض المركبات تمتص داخل النباتات خلال الجذور او الاوراق حيث

يصبح النبات نفسة سام للفطريات وهذه يطلق عليها المبيدات الفطرية الجهازية مثل البينوميل والثيوبندازول والكاربوكسين.

☒ مبيدات الحشائش **Herbicides:**

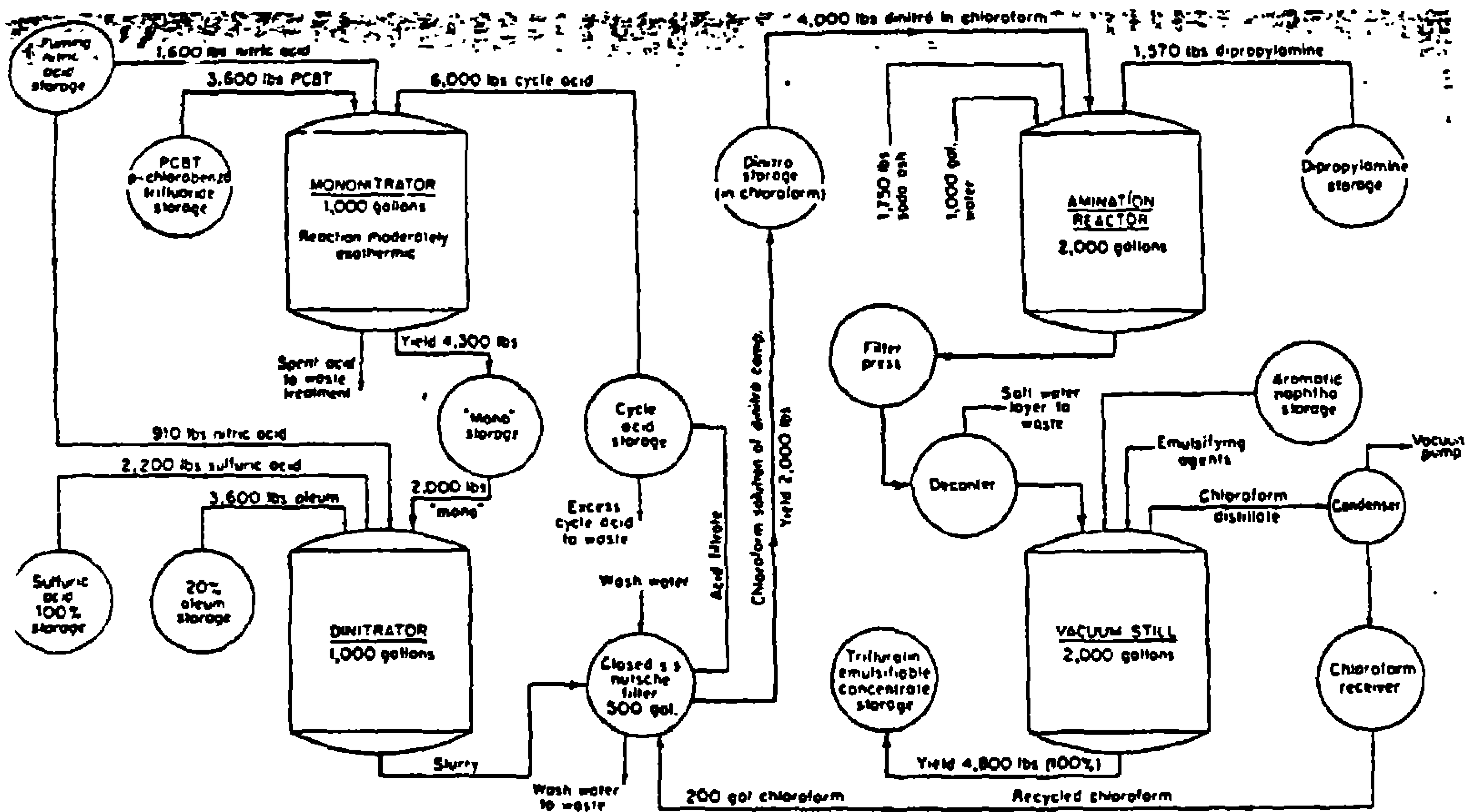
لقد وصل جملة ما انفق عام ١٩٦١ حوالي ١٠٠ مليون دولار قفزت في عام ١٩٧٤ واحد بليون دولار. لقد وجهت هذه المواد نحو تحقيق زيادة الانتاجية المحصولية وتقليل تكاليف الانتاج ولقد تم نجاح هذه الاهداف. من هذا التاريخ لم يكد يمضي شهر واحد حتي يعلن عن الكشف عن مركب جديد من بين ١٨٠٠ مركب اختبر به كل المواصفات القياسية المطلوبة. المواد المجففة dessicants ومسقطات الاوراق defoliants كما هو منشور في التقارير chemical week تشمل ١٠٦ مبيد حشائش وقد نوقشت تحت مظلة منظمات النمو النباتية. بالطبع كل محصول له مشاكله المرتبطة به من الحشائش ولكل مجال السوق الخاص به وهي كبيرة في كل الاحوال. يوجد قسمان رئيسيان من مبيدات الحشائش هما القسم ذات التاثير بالملامسة contact او الجهازية systemic. قد يضاف قسم ثالث اذا اعتبرنا مدخنات التربة او معقمات التربة soil sterilants. قد تقسم المبيدات الي مرتبتان وهي مبيدات الحشائش الاختيارية selective وغير الاختيارية non-selective وهذه قد تقسم الي تحت اقسام اضافية تبعا لطريقة الاستخدام. المبيدات غير المتخصصة معروفة من القديم حيث تزيل وتقضي علي كل الانواع النباتية حشائش او نباتات اساسية حيث كانت تستخدم في طرق السكك الحديدية والمناطق الصناعية والطرق السريعة وممرات الطائرات. لقد طورت هذه المركبات لمكافحة الحشائش المائية في القنوات والمجاري المائية وقنوات الري وغيرها. قبل تقديم وتطوير مبيد الحشائش من النوع الهورموني في اوائل الاربعينيات كانت الكميائيات السائدة غير اختيارية ومنها كلورات الصوديوم وزرنيخيت الصوديوم ومركبات البورات المختلفة ونفايات الصناعات وزيوت الرش. كلورات الصوديوم لعبت دورا كبيرا واساسيا في مكافحة الحشائش وهناك مركب غير

عضوي اخر وهو سلفامات الامونيوم بدأ استخدامه في اوائل الاربعينيات والان يستخدم في عدة ملايين رطل كل سنة.

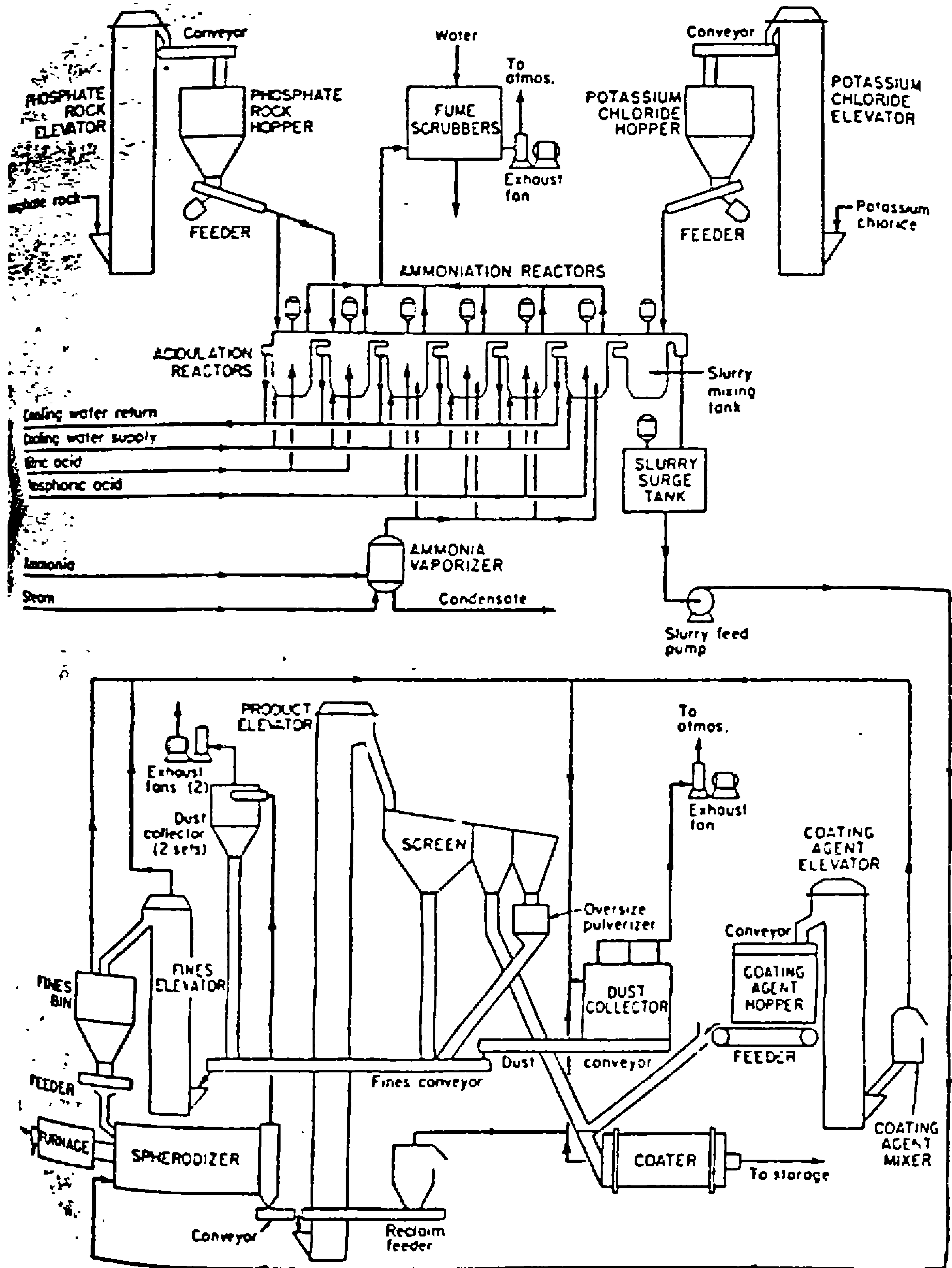
المركب الذي حقق معجزة في مجال مبيدات الحشائش وغير من مفهوم الحاجة الي عمليات العزيق اليدوي والذي اشعل سوق المبيدات كان مركب ٢و٤-د(٢و٤-دايكلوروفينوكسي اسيتيك اسيد). لقد كانت نتائج تطبيق هذا المركب ظاهرة. من المركبات الهورمونية الاخري ٢و٤و٥-تي. هذه المركبات فعالة عند تركيزات منخفضة مما يقلل من تكاليف المكافحة. لقد بدأ تصنيع ٢و٤-دبكلورة الفينول (من البنزين) الي ٢و٤-دايكلوروفينول. يتم تقطير ناتج التفاعل للحصول علي ٢و٤-دايكلوروفينول نقي. بعد كلورة حامض الخليك الي مونوكلورو اسيتيك اسيد يتحول الي ملح الصوديوم. هذا يتفاعل مع ٢و٤-دايكلوروفينول والصودا الكاوية المائية للحصول علي ملح الصوديوم للمركب ٢و٤-دايكلوروفينوكسي اسيتيك اسيد وكلوريد الصوديوم. يستخدم حامض الايدروكلوريك لتحرير الحامض من المحلول. يتم تحضير ٢و٤و٥-تي بالتحليل المائي للمركب ١و٢و٤و٥-تراكلوروبنزين مع الصودا لان الفينول لا يمكن كلورتة في الاوضاع ٢و٤ او ٥. التحلل المائي ينتج ٢و٤و٥-ترايكلوروفينول مباشرة هذا يتم تطبيقة وتنقيتة وتحويلة الي ٢و٤و٥-تترايكلوروفينوكسي اسيتيك اسيد بعملية مشابهة لتلك التي استخدمت مع ٢و٤-د. كلا الحامضين يسوقا في مستحضرات مبيدات الحشائش كاملاح امين او استرات الكيل حيث انها اكثر فاعلية كمبيدات حشائش عن الاحماض نفسها او الاملاح المختلفة. استرات الكيل ٢و٤و٥-تي تصنع من تفاعل الكحول المناسب مع الحامض متبعا الطريقة التقليدية. لتصنيع املاح مستحضرات الالكانول امين يتم اذابة الحامض في محلول مائي من الكانول امين.

من المركبات العضوية ذات الاهمية كمبيدات حشائش ٢-كلورو-٤-ايثيل امينو-٦-ايزوبروبيل امينو-اس-ترايازين (اترازين AA tex-)، ٣-امينو-٢و٥-دايكلوروبنزويك اسيد (Amiber ، كلورامبين)، ٢-كلورو٢و٦-داي ايثيل-ن-(ميثوكسي ميثيل) اسيتانيليد (Laso ، الاكلور)، ٢-كلورو-ن-ايزوبروبيل اسيتانيليد

Ramord) ، بروباكلور)، نون-داي الليل-٢-كلورو اسيتاميد (راندوكس ، DCAA)، ٥-برومو-٣-sec - بيوتيل -٦- ميثيل يوراسيل (بروماسيل). بعض من هذه المركبات مثل ٢و٤-د ، ٢و٤و٥-تي تعمل كمنظمات نمو نباتية ومبيدات حشائش اعتمادا علي التركيز المستخدم. من امثلة مبيدات الحشائش الهامة المستخدمة تجاريا التريفلان (ترايفلورالين) وهو يحضر ويصنع كما في الشكل (٩-٤).



شكل (٩-٢): رسم توضيحي لعمليات تصنيع مبيد الحشائش التريفلان "ترايفلورالين"



Conveyor
PHOSPHATE ROCK ELEVATOR
PHOSPHATE ROCK HOPPER
FEEDER
Water
To atmos.
FUME SCRUBBERS
Exhaust fan
POTASSIUM CHLORIDE HOPPER
POTASSIUM CHLORIDE ELEVATOR
Potassium chloride
AMMONIATION REACTORS
ACIDULATION REACTORS
Slurry mixing tank
Cooling water return
Cooling water supply
SLURRY SURGE TANK
AMMONIA VAPORIZER
Ammonia
Steam
Condensate
Slurry feed pump
PRODUCT ELEVATOR
Exhaust fans (2)
Dust collector (2 sets)
SCREEN
Oversize pulverizer
DUST COLLECTOR
COATING AGENT ELEVATOR
COATING AGENT HOPPER
FINES BIN
FINES ELEVATOR
Fines conveyor
Dust conveyor
FURNACE
SPHERODIZER
COATER
To storage
COATING AGENT MIXER
Reclaim feeder

REFERENCES

- Agricultural Chemicals. Manufacturing Chemists' Association, 1963.
- Agricultural Handbook No. 313, Use of Insecticide, U.S. Govt. Printing Office, 1966.
- Andus, L. J. (ed.): Physiology ad Biochemistry of Herbicides, Academic. 1964.
- Berroza. M. (ed.): Pest Management with Insect Sex Attractants. ACS. 1976.
- Casper, M. C.: Liquid Fertilizers, Noyes, 1973.
- Chemicals in Modern Food and Fiber Production, NAS, National Research Council, 1962.
- Chichester, C. O. (ed.): Research in Pesticides, Academic, 1965.
- Crafts. A. S.: The Chemistry and Mode of Action of Herbicides, Wiley-Interscience, 1961.
- DeOng. E. R., et al,: Insect, Disease and Wood Control, 2d ed., Chemical publishing. 1972.
- Foodstuffs: Feed Additive Compendium, Miller Publishing, 1964.
- Fertilizer Fiandbook, 2d ed., National Plant Food Institute, 1963.
- Fletcher, W.: The Pest War, Halsted, 1974.
- Frear, D. E., H. (ed.): Pesticides Index. 3rd ed., College Science, 1965.
- Gould, R. F. (ed.): Literature of Chemical Technology, Chap. 39, Pesticides. ACS Monograph, 1967.
- Gutcho, M. H.: Feeds for Livestock, Poultry and Pets, Noyes, 1973.
- Hanson. L. P.: Plant Growth Regulators, Noyets, 1973.
- Herber, L.: Our Synthetic Environment, Knopf, 1962.

اساسيات انشاء مصنع تجهيز مستحضرات المبيدات: الجودة والامان

Principles of Constructing Pesticide Formulation Factory: Quality and safety

مقدمة: Introduction

يعتبر انشاء مصنع لتجهيز مستحضرات المبيدات من اهم البنود المكملة لنصوص القوانين والتشريعات والانظمة الدولية والمحلية التي تضطلع بمهام الاستخدام الامن لهذه السموم بداية من المراحل الاولي لتخليق المادة او المواد الفعالة وتنقيتها وحتي تجهيزها في صورة منتجات نهائية صالحة للتطبيق الميداني لمكافحة الافة او مجموع الافات المستهدفة وبما يحقق الحفاظ علي البيئة ومراعاه جميع الاعتبارات التي تحكم الاعتماد علي المكافحة الكيميائية خاصة النواحي الاقتصادية والجمالية والنفسية والبيئية وغيرها. وهذا لا يتاتي الا من خلال استخدام الاساليب الحديثة للسيطرة علي الافات IPM حيث تستخدم جميع وسائل المكافحة بما فيها المبيدات. نعيد التاكد علي اهمية الدور الذي يلعبه مستحضر المبيد في تحديد كفاءتة وسلوكة البيئي ونشير مرة اخري الي ضرورة الاعتماد علي فلسفة "المبيد المناسب بالمستحضر المناسب بالتركيز المناسب بالطريقة المناسبة في التوقيت المناسب علي الافة المستهدفة بالتكلفة المناسبة" وهناك العديد من الامثلة التي تؤكد اهمية الدور الذي تلعبة المستحضرات في اداء المبيدات وكثيرا من المواد شديدة الفاعلية فشلت في تحقيق الدور المطلوب منها بسبب عدم ملاءمة او جودة المستحضرات النهائية. يحدث ذلك في مبيدات الزراعة والصحة العامة بل وفي جميع الكيميائيات الزراعية. لذلك كانت الشروط والاعتبارات المحددة لانشاء مصنع تجهيز المبيدات والمتعلقة بالاهداف والموقع وطبيعة المباني والادارة والعمالة ووسائل الامان وعمليات التصنيع والتجهيز والتخلص من الفضلات والتخزين ولائحة التفقد ذات اهمية قصوي ضمانا لجودة وامان المنتج النهائي.

سوف نتناول فيما يلي اهم هذه النقاط والاعتبارات المحددة لكل منها باختصار شديد بهدف الاسترشاد فقط وكل من يريد انشاء مصنع عليه الاستفادة من خبرات ونجاحات واخطاء الاخرين.

أولا: الهدف من انشاء مصنع تجهيز مستحضرات المبيدات

قبل البدء في انشاء المصنع لابد من دراسة استراتيجية المشروع من جميع الجوانب من مفهوم الجدوي بجميع اشكالها الاقتصادية والاجتماعية والبيئية لان المبيدات مواد سامة تؤثر علي المجتمع بطريقة مباشرة او غير مباشرة. لابد ان تكون الفكرة الاساسية او الهدف المنشود محددة وواضحة تماما ومثال ذلك تحديد ما اذا كان الهدف تخليق المادة الفعالة اولا ثم تجهيزها بعد ذلك بالمواصفات المطلوبة والمتفق علي قياسيتها ام ان المصنع سيقوم باستيراد المادة الفعالة من الخارج بمواصفات معينة وتجهيزها باستخدام مواد مساعدة واضافية محلية او مستوردة كذلك ولكل منها مواصفاتها الخاصة ايضا. ليكن واضحا من البداية الفرق بين وضع استراتيجية لمصنع لانتاج مبيد مازال في مرحلة الاحتكار Petent ومبيد اخر خارج الاحتكار Commodity. ففي الحالة الاولي يحتاج المصنع لخبرات وموافقة الشركة الاصلية من خلال تصريح رسمي وموثق يفيد الموافقة وعملية التصنيع نوع من الاستثمار المحفوف بالمخاطر لعظم الميزانيات الواجب توفيرها لانشاء المصنع وتوفير احتياطيات الامان والتخلص من العوادم من مخلفات التصنيع وعدم الاضرار بالبيئة. وعمليةالاستثمار هنا محسوبة من جميع الجوانب وتعتمد علي سعة المصنع الانتاجية ومدي الدور الذي يحدثة المصنع في تطوير عمليات المكافحة.

هناك امثلة مشرفة لمصانع تجهيز مبيدات الافات في مصر بعضها يتبع القطاع العام مثل وزارة الصناعة "مصنع المبيدات الحشرية في كفر الزيات" ومصنع الكيماويات الوسيطة بابي رواش التابع لوزارة الدفاع وغيرها من مصانع القطاع الخاص ذات المستوي المعقول مثل مصنع فرامكيم وهناك مصانع اخري تعمل في تجهيز مستحضرات الصحة العامة تابعة للقطاع الخاص والعام مثل:

جونسون واكس – ديكسان – مصر للبترول – الجمعية التعاونية للبترول – مصر للمنظفات – هوم كير – الشركة العامة للتجارة والكيميائيات – قبنوري – المصنع الحديث للمبيدات – الكيمياويات المبتكرة – كان.

سوف نشير الي بعض هذه المصانع في عجالة مختصرة فيما بعد.

فيما يلي اهم النقاط التي يجب مراعاتها عند اقامة مصنع لتصنيع وتجهيز مستحضرات المبيدات في الموقع المناسب والمواصفات المناسبة والادارة الواعية:

١. اختيار الموقع والمباني Location and building

يعتبر اختيار مكان انشاء المصنع ونوعية المباني من اولي واهم العوامل المحددة للحصول علي موافقة السلطات المعنية علي التصريح ببناء المصنع بالرغم من الهدف من الانشاء فيجب ان لا يكون الموقع المختار قريبا من التجمعات السكنية كمنازل والمدارس والمستشفيات وكذا مصانع المواد الغذائية والاماكن التي يحتمل ان تتاثر بالفيضانات وغير ذلك من المباني والمنشأت. يفضل ان يكون الموقع في مكان معزول ومن المستحسن ان يكون ضمن احد منشأت المنطقة الصناعية بحيث يبعد بما لا يقل عن عشرة امتار عن أي مبني مجاور. في حالة استيطان المنطقة المحيطة بالمصنع بعد انشاؤة مع الوضع الجديد حتي يمكن اتخاذ القرار السليم لاستمرار وجود المصنع في نفس الموقع الذي بني علية من البداية ام يتطلب الامر نقله لمكان اخر ومثال ذلك ضرورة اعادة النظر في الموقع الحالي لمصنع كفر الزيات.

٢. سبل الوصول الي الموقع

من المؤسف ان سبل الوصول الي مواقع معظم مبيدات الافات في مصر مثلها في ذلك مثل الدول النامية في غاية الصعوبة حيث تعاني من توفر الطرق المناسبة التي تيسر دخول وخروج الشاحنات المحملة بالمواد الخام او المنتجات النهائية. ان نظرة او زيارة لاحد المصانع في فصل الشتاء كفيلة بحدوث احباط للزائر من صعوبة

المواصلات ورداءة الطرق الموصلة للمصنع مع ان هذه المصانع تحقق ارباحا خرافية ولا توجد اية اعذار للقائمين علي امر هذه المصانع لاستمرار هذا الوضع المخزي.

٣. مواد البناء التي تستخدم في اقامة مصانع المبيدات:

يفضل استخدام هياكل من الاسمنت المسلح مع هياكل فولاذية تقاوم الحرارة عن طريق استخدام المواد العازلة كالصوف الزجاجي او المعدني او الالياف الخاصة. يجب تجنب استخدام المواد القابلة للاشتعال او تلك التي تساهم في انتشار النيران لان هذه المصانع تستخدم العديد من المواد والمذيبات القابلة للاشتعال بالاضافة الي عمليات التسخين وغيرها كما ان ارضيات المصنع يجب ان تجهز من مواد مقاومة للسوائل ومصقولة بشكل جيد وناعم بما يسهل من تنظيفها. وتكون الارضية عالية بعيدة عن مصادر الرطوبة ومع ذلك يفضل توضع الخامات والمنتجات النهائية علي رفوف او في مخازن معدة تماما للحفاظ عليها من التلوث والتاثير باية عوامل خارجية او داخلية.

٤. توفير مصادر الخدمات الضرورية والمساعدة للمصنع:

المقصود بالخدمات الماء والكهرباء اولا وكذا الصرف الصحي والصرف الخاص بالمخلفات ويفضل ان يكون للمصنع خطوط خدمات خاصة بالمصنع نفسة حتي لا يتعطل الانتاج بسبب ضعف او انقطاع الماء والكهرباء او من جراء مشاكل الصرف. نستطيع ان نقرر حقيقة ان ما يصرف علي هذه النواحي الخدمية ليس بالقليل بل يتساوي او يتعدي تكاليف المباني نفسها بل ان خطوط الصرف الخاصة بالعوادم والمخلفات التي تتخلف عن المصنع تصل في التكاليف الي ارقام عالية جدا خاصة اذا اخذت النواحي البيئية في الاعتبار.

٥. التهوية:

يجب توفير مصادر واماكن تهوية جيدة في جميع وحدات المصنع وتتراوح اماكن تواجد فتحات التهوية من اسقف المباني واسفل ةاعلي الجدران كما في الشكل التالي: فتحات التهوية في سقف المستودع وجدرانة توفر تهوية جيدة.

٦. التدفئة:

لا يلجأ للتدفئة الا في حالة وجود المصنع في منطقة شديدة البرودة وفي هذه الحالة يجب ان تكون التدفئة مركزية باستخدام الماء الساخن او البخار ولا يسمح بان يكون مصدر التدفئة حراري او انواع اللهب لتجنب حدوث الحرائق من اشتعال المذيبات العضوية او الخامات الاخري.

٧. الاضاءة:

يجب ان تكون الاضاءة جيدة داخل حجرات ومنشأت المصنع بما يسمح بحسن سير واداء العمل من تتبع لمراحل دخول وخروج الخامات والمنتجات النهائية وكذا تتبع خطوات الانتاج ومراحلها المختلفة والمتتابعة وقراءة الملصقات الموجودة علي العبوات ورؤية وقراءة علامات التحذير واجراء اختبارات الجودة وتعديل مسار العمليات التي حدث بها شذوذ عن المطلوب وغيرها.

٨. الحماية ضد البرق:

يتم ذلك بوجود عوازل ضد البرق لتجنب حدوث حرائق خاصة في المناطق التي يشتد ويكثر فيها حدوث البرق والصواعق الطبيعية.

٩. مخارج الطوارئ:

يجب توفر مخارج للطوارئ بعيدة عن الابواب الرئيسية بحيث يسهل فتحها واستخدامها بسهولة ويسر في حالة حدوث حادثة عرضية ويفضل الا تبعد باكثر من ٣٠ مترا عن أي مكان داخل المصنع حتي لا يحدث تكدس للعاملين في المصنع في حالة الطوارئ. ويجب ان تزود هذه الفتحات بعلامات ارشادية كبيرة وواضحة ومقروءة وموضحة بالرسومات لمن يهمل القراءة. وقد تكون الاضرار الناجمة عن عدم ملائمة مخارج الطوارئ اكثر بكثير مما قد يحدث من الكوارث العرضية نفسها. ويجب تدريب العاملين علي كيفية ونظام استخدام هذه المارج بسهولة وامان.

١٠. المباني الملحقة بالمصنع:

بقدر الامكان وحيثما امكن يجب ان تكون المكاتب وغرف الخدملت الاخري موجودة بعيدا عن الجزء الرئيسي من المصنع خاصة وحدات الانتاج والمخازن. يفضل منع التدخين تماما في جميع انحاء تفاديا لحدوث حرائق. اذا كان التدخين مسموحا به في اماكن معينة وجب استخدام طفايات معدنية او زجاجية يجري تفريغها بشكل روتيني في مكان وباسلوب مامون وليس في سلة المهملات لان ذلك كان السبب في حدوث العديد من حالات الحريق.

ثانيا: الهيكل الاداري لمصنع المبيدات:

يجب ان يكون لكل مصنع هيكل اداري مسئول عن الادارة ذات مسئوليات محددة واجبة التنفيذ والالتزام ضمانا لحسن سير العمل واستمرار عملية الانتاج بدون معوقات او صعوبات بالرغم من المسئوليات المحدودة لكل فرد من اسرة المصنع الا ان جميع العاملين يضطلعون بمسئولية جماعية تربط بينهم جميعا. فهناك رئيس مجلس الادارة والمدير العام المسئول يعمل معه مديرين متخصصين في النواحي التالية: خطوط الانتاج والتسويق والنقل والبحوث والمعامل الخاصة باختبارات الجودة وشئون العاملين والحسابات والعلاقات العامة. ومع تعدد تخصص المسئولين الا ان المسئولية الكبري تقع علي عاتق المدير العام عضو مجلس الادارة المنتدب والمقيم في المصنع بصفة دائمة والذي يباشر جميع مراحل الانتاج والتسويق خطوة بخطوة. هذا المسئول علية ان يتخذ قرارات حازمة ويضع اللوائح التنفيذية الخاصة بالعمل داخل جميع وحدات المصنع من حيث اساليب التعامل مع المواد الفعالة والخامات والمواد المساعدة وعمل السجلات الخاصة بهذه الانشطة من حيث الاستيراد والتصدير وتنظيم الانتاج وعوامل الامان وسلامة التخلص من المخلفات والعوادم وكنا الاتصال بالسلطات.

ثالثا: مصادر العمالة:

يجب اختيار نوعيات خاصة من العمالة المناسبة القادرة علي استيعاب مواد التاهيل والتدريب وفهم خطورة المكان وخطورة المواد التي سوف يتعايشون معها كما يتحتم معرفتهم بقواعد القراءة والكتابة حتي يستطيعون تمييز العلامات التحذيرية الخاصة بمواقع الانتاج والتخزين. لذلك يجب اتخاذ الاجراءات التالية حيال العاملين بالمصنع بهدف تعريفهم بما يلي:

١- الاشراف المستمر والتدريب المنتظم وبصورة دورية من خلال الدورات التدريبية علي احدث الوسائل المتبعة للانتاج.

٢- التدريب والتثقيف عن مخاطر المبيدات وسبل الوقاية منها اثناء التصنيع والتعبئة والنقل والتخزين والتداول.

٣- الاسلوب الامثل لتشغيل المعدات ومراحل الانتاج المتتابعة.

٤- اجراءات الامان العادية وفي حالات الطوارئ والكوارث.

٥- توفير الملابس الواقية من قفازات واقنعة واحذية خاصة ووقاية الاعين والوجة واماكن الغسيل مع وضع نصوص تعاقب من يخالف التعليمات.

٦- تحديد عدد ساعات العمل والورديات وعدد عمال كل وردية.

٧- اجراء كشف طبي بصفة دورية للكشف عن حالات التسمم الناجم عن التعرض المهني للمبيدات وتوفير اساليب العلاج السريع والدائم لجميع العاملين في المصنع.

٨- تبصير العاملين بخطورة عدم الالتزام بقواعد التعامل مع السموم عليهم بصفة شخصية وانعكاس ذلك علي عائلاتهم وذويهم والوطن بشمول اكبر.

رابعا: وسائل الامن:

يجب توفير اجراءات الامن الاتية:

١- تخصيص دوريات بصورة منتظمة للكشف عن وجود متسللين او حرائق او التزام باجراءات الامان مثل احكام غلق المخازن ووحدات الانتاج وسلامة فتحات التهوية وغيرها.

٢- ضرورة وجود اجراءات للسيطرة علي مصادر الاشتعال واسباب الحرائق ومنها:

(أ) عدم السماح بالتدخين داخل المصنع.

(ب) سلامة الاجهزة الكهربية.

(ت) السيطرة علي الشرارات التي قد تنتج من الدوافع المتنقلة.

٣- توفر اجهزة مكافحة الحرائق بانواعها المختلفة سواء التي تعمل بالماء او المسحوق ا لجاف او الرغاوي بالاضافة الي توفر اجهزة الانذار المبكر للحريق.

٤- توفر خطة لكيفية التعامل مع حالات الطوارئ بداية من توفير المعدات اللازمة او التدريب علي اطفاء الحريق وتوفير سيارات الاسعاف.

٥- توفر وسائل التنظيف عقب الحريق.

٦- تدريب جميع العاملين علي اجراءات الامن حتي لا يحدث ارتباط في حالات الكوارث المفاجئة وتسهيل التعامل مع الحوادث العاضة.

خامسا: عمليات التصنيع والتجهيز:

بعد تمام انجاز الامور الاربعة السابق الاشارة اليها من اختيار الموقع والمباني واستكمال الهيكل الاداري للمصنع وكذا مصادر العمالة ووسائل الامن يجب تحديد نوعية المستحضرات التي تجهز في المصنع هل هي سائلة ام صلبة ام غازية حيث يتطلب كل منها خطوط انتاج خاصة تتوقف علي السعة الانتاجية للمصنع وامكانيات الانتاج. يجب توفر بيانات كافية عن معدل انسياب كل خط انتاجي وكذا معرفة وتحديد كفاءة كل خط انتاج وبالتالي مواصفات هذا الخط (صلب او زجاج) تبعا للطبيعة الكيميائية والطبيعية للمواد الفعالة. يجب توفر الخبرات الكافية والمدربة علي صيانة الخطوط الانتاجية من خلال برنامج روتيني معروف ومحدد لا تهاون فيه من قبل الفنيين الذين تلقوا تدريبات ذات مستوي عالي علي اعمال الصيانة.

تتوقف عملية التصنيع علي نوعية المنتج (مبيدات حشرية-فطرية-حشائش- هورمونات...الخ) ويراعي عدم الخلط او الاستخدام العشوائي لخطوط الانتاج تفاديا لتقليل جودة المنتجات النهائية واحتوائها علي شوائب مرفوضة او ذات اعتبارات بيئية. هناك بعض المستحضرات تتطلب خطا معينا للانتاج لا يجب ان يستخدم لتجهيز مركبات اخري مثل خطوط انتاج مبيدات الحشائش الهورمونية. ومع ذلك هناك خطوط تستخدم لانتاج مركبات مختلفة بشرط اجراء عمليات الغسيل الفعالة والمتكررة بعد عملية انتاج مركب ما وقبل الانتقال للمركب الاخر وهناك قواعد معروفة لتحقيق امان هذه العمليات وليكن معلوما ان عمليات الغسيل هذه من حيث النوعية والمواد المستخدمة فيها ومرات الغسيل تتوقف علي نوعية وطبيعة المركب محل التجهيز من حيث التركيب الكيميائي ونوع المذيب. يجب الا يغيب عن الاذهان عامل هام جدا وهو كيفية التعامل مع المواد الناتجة من عمليات الغسيل وسبل الاستفادة منها بعد ذلك ومن هنا يجب دراسة توفر النقاط التالية عند اجراء عمليات التصنيع للمواد الفعالة او المستحضرات المطلوبة:

١- موقف توفر المواد الخام وغيرها من الكيميائيات علي درجة عالية من النقاوة وتحديد موقف الشوائب (من حيث الكمية والنوعية).

٢- اجراء اختبارات الجودة للتاكد من المواصفات القياسية للمواد الداخلة في تصنيع المادة الفعلة او المستحضر المناسب.

٣- موقف توفر خطوط مناسبة ذات كفاءة عالية للتعبئة والتغليف تبعا للمواصفات القياسية الدولية والمحلية المقبولة ويشتمل ذلك علي صلاحية العبوات للتعبئة والنقل والتخزين والشحن والتداول وكذا مطابقة البطاقات والملصقات للقواعد الدولية ووجود العلامات التحذيرية عن خطورة المحتوي الموجود في العبوة.

٤- التاكد من سلامة دراسات الجدوي واقتصاديات الانتاج من خلال ما يعرف بدراسات البحوث والتطوير Research and Development (R&D) وهي تضطلع بجميع مسئوليات انشاء المصنع وخطوات الانتاج واختبارات الجودة

والدراسات العلمية والبيئية والسمية والمخلفات وغيرها. وهذا لا يتاتي الا من خلال توفر معامل علي اعلي مستوي مزودة بالامكانيات الحديثة والمتقدمة من اجهزة وحيوانات تجارب تمكن من اجراء الدراسات التالية:

- اختبارات الجودة للمنتج النهائي للتاكد من مدي مطابقتة للمواصفات.
- الاستكشاف الدوري الروتيني عن سلامة المنتج خلال التخزين والتداول.
- اجراء اختبارات السمية بجميع انواعها الحادة وتلك علي المدي البعيد.
- اجراء اختبارات السلوك البيئي للمركب والاثار الجانبية الضارة علي المكونات البيئية.
- العمل المستمر لتحسين مواصفات المنتج النهائي.
- العمل الروتيني للكشف عن مصادر اخري للمواد الفعالة.
- التعامل مع الهيئات والمنظمات المحلية والدولية المعنية بسلامة وامان التعامل مع المبيدات.
- عمل ندوات ارشادية عن مخاطر المبيدات وسبل تحقيق الامان في بلد المنشأ وفي البلدان التي تتعامل مع المبيدات.
- الاسهام في برامج حماية البيئة من مخاطر المبيدات.
- الاسهام في برنامج اتباع اسلوب السيطرة المستتيرة للافات.

سادسا: التخلص من فضلات وبقايا المبيدات:

من المعلوم ان قيود وقواعد واصول التخلص من فضلات وبقايا المبيدات اصعب كثيرا من قواعد ومتطلبات انشاء المصنع نفسة ومهما كانت الطرق المتبعة الا انها جميعا يجب ان تحقق مزايا معينة:

١- سلامة طرق التخلص بالنسبة للقائمون بالعملية ومن يتعايشون في منطقة التخلص.

٢- الحفاظ علي نظافة المناطق والتي تعرضت للتلوث وكذا المواد الملوثة.

٣- تقليل احتمالات الاخطار والاضرار علي البيئة.. وغير ذلك.

يمكن تحقيق التخلص الامن لفضلات وبقايا المبيدات باتباع الوسائل الاتية:

- استخدام وحدات خاصة تعمل علي التخلص من الاتربة الكيميائية الناشئة من عمليات التصنيع وهذه الوحدات ذات مواصفات خاصة وتحتاج لصيانة دقيقة.
- استخدام محارق خاصة مصممة علي درجات حرارة مرتفعة (١٠٠م) وهذه هي انسب الطرق للتخلص من فوائض المبيدات وللبحرية الامريكية باع كبير في مجال المحارق المقفولة والتي تحافظ علي البيئة من التلوث.
- يمكن اللجوء لدفن الفضلات والدفن افضل من الحريق بشرط اختيار وقت ومكان الدفن باسلوب واعي ومدروس وليس الدفن العشوائي فعلي سبيل المثال يشترط في مكان الدفن ان يكون معروفا عنه عدم احتمال تحويلة الي مكان سكن الا بعد ٢٠٠ عام علي الاقل حتي ولو كانت قمم الجبال اما دفن المبيدات في الارض الزراعية او في المناطق المأهولة بالسكان فهو امر مرفوض تماما.
- تجميع المياه والمذيبات ومواد غسيل خطوط الانتاج والعبوات الفارغة وحتي مخلفات معامل تحليل المبيدات في براميل خاصة وتجري لها معاملة كيميائية او طبيعية او باية وسيلة اخري لامكان استخدامها مرة اخري ولقد شاهدت الاخوة في مصنع كفر الزيات يحتفظون بنواتج الغسيل في براميل كبيرة ترقم وتوضع عليها بطاقات توصف العملية التي نتجت عنها وتستخدم مرة اخري عندما تعاد عمليات التشغيل لنفس المبيد.
- اتباع نظام صرف مدروس وعلمي واقتصادي لنواتج الغسيل وكل مخلفات المصنع وتعالج بطرق متعددة مثل المعالجة الكيميائية والامتصاص علي المواد العالية النشاط ولقد شاهدت في اليابان كيف انهم يقومون بتربية الاسماك للاستهلاك الادمي في المياة الناتجة من خطوط الانتاج ومعامل التحاليل بعد

المعالجة بل وتروي به الاشجار قبل السماح بمرورة وفي المناطق المحيطة بالمصنع ضمانا لامان هذه النواتج علي البيئة.

سابعا: تخزين المبيدات بشكل امن

يجب توفر شروط معينة في مخزن المبيدات تتضمن جميع شروط المصنع نفسه من حيث الموقع والمباني والتهوية والصرف والاضاءة والحماية ضد البرق ومخارج الطوارئ ومكامن الاشتعال وتجدر الاشارة الي ان عمليات التخزين قد تجري خارج المستودعات او داخله وهذا يتوقف علي امكانية تحمل ومقاومة المركب للظروف الجوية المعاكسة من حرارة ورطوبة واضاءة وغيرها ويمكن القول انه لا ينصح بالتخزين خارج المستودعات الا عند الضرورة القصوي وفي ظل اجراءات امان علي اعلي مستوي خاصة ما يتعلق منها بالحماية ومجابهة الحريق ويتم التخزين داخل المستودعات اما ان يكون علي شكل تجمعات هندسية او علي ارفف وطريقتي التخزين لها عيوب ومزايا. في جميع الحالات يجب ان يكون المصنع مزودا بخطة وجهاز كافي ومدرب لمراجعة المخزون وتسهيل حركه وموقف المخزن في أي لحظة يطلب فيها تحديد المخزون وكلما كانت السجلات كلما كان ذلك مدعاة الثقة في المصنع وادراته. هناك لائحة تفقد توضح حركة دخول المستحضرات المخازن وكذا حركة خروجها منه ولكل شروطها المقبولة والمتعمدة والتي تتوافق مع القواعد الدولية والمحلية ويزود دليل التخزين بالعديد من العلامات والارشادات التي تتسم بالوضوح.

يجب التنوية الي ان المستحضرات التي تصل درجة الاشتعال فيها الي ٥٥°م واقل تعتبر مواد قابلة للاشتعال وهي مواد شديدة الخطورة علي الانسان من خلال الجلد والاستنشاق والتناول الفمي وتحدث تاكل للعبوات والبناء في حالة حدوث التسرب والمواد القابلة للتاكسد تزيد من الاشتعال واحتمالات حدوث الحرائق وهناك مركبات تتفاعل مع الرطوبة وتعطي غازات سامة مثل الداي يثوكاربامات التي تنتج ثاني كبريتوز الكربون السام والسريع الاشتعال وهناك علامات تشير الي خطورة المواد الموجودة في المخازن.

ويضطلع مسئولي المخازن بمهام جسيمة تتمثل في نظام دخول وخروج المبيدات وعمل واحترام السجلات وكذا تدريب العاملون والموظفون ومتابعة ظروف التخزين بما لا يضر بالبيئة ووضع خطط لحالات الطوارئ وسرعة الاتصال بالجهات المنوطة بمكافحة التلوث والحرائق والبيئة ويجب التاكد من سلامة الوصلات الكهربية بين الحين والاخر تجنبا لحدوث الحرائق المتعمدة تغطية للسرقات. لابد من احكام المنافذ ووضع اجهزة انذار حديثة ولا يسمح بالدخول لغير العاملين في المخازن وتكون المفاتيح في ايد محدودة ويفضل عدم وجود شبابيك اذا كانت التهوية جيدة.

تجدر الاشارة الي انة توجد قواعد للنقل السليم للمبيدات من المصانع وهي تشتمل علي ناحيتين في غاية الاهمية:

(أ) اعداد المبيدات وتحميلها.

(ب) الشحن.

يجب تغطية المبيدات اثناء التخزين واثناء النقل لحمايتها من المطر واشعة الشمس المباشرة ويجب استخدام سيارات او شاحنات ذات مواصفات خاصة للنقل والشحن وهناك شركات خاصة ذات خبرة في هذه النواحي يجب الاستعانة بها بوجود سائقين مدربين يرتدون الملابس الواقية قادرة علي التعامل مع حالات التسمم العارضة واجراء عمليات الاسعافات الاولية علي دراية تامة بما يتعاملون به وتزود الشاحنات بملصقات واضحة. قبل تحميل المبيدات علي الشاحنات يجب التاكد من مطابقة الانواع نوعيا وكميا للمطلوب والتاكد من سلامة العبوات ووجود العلامات والرموز والملصقات الخاصة بالخطر وكذا جفاف العبوات وحالة سيارة الشحن وملائمة مكان وضع المبيدات عليها وعدم وجود اطعمة او مواد غذائية واعلاف في نفس الشاحنة وضرورة التاكد من توفر معدات الامان وحصول السائق علي بطاقة اجراءات الطوارئ ولابد من التاكد الحازم من رص وتستيف العبوات علي الشاحنة.

ثامنا: الوقاية من التسمم

يجب علي العاملون بمصنع تجهيز المبيدات وقاية انفسهم من اخطار المبيدات بشتي الطرق والوسائل وعلي الادارة الطبية في المصنع الكشف الدوري علي العمال بصفة منتظمة وعمل سجل لكل عامل علي حدة ومتابعة حالتة واستبعاد اي عامل تشير التحليلات الي وصولة الي مرحلة الخطر ولا يجب معاودتة للعمل مرة اخري الا تحت ظروف خاصة وعند صولة للصحة التامة. وينصح بالاتي:

- تجنب ملامسة الجلد بالمبيدات وغسل المكان الذي تلوث فورا بالماء والصابون.
- تجنب تناول المبيدات مع الاكل من خلال وضعها في نفس مكان الطعام او اعادة تعبئتها في عبوات مختلفة او التدخين في اماكن تواجد المبيدات.
- تجنب استنشاق المبيد لذلك وجب ارتداء جميع الملابس الواقية.

علي الفريق الطبي الموجود بالمصنع الالمام بجميع مظاهر التسمم بالمبيدات سواء علي الجلد والعينان والجهاز الهضمي والعصبي والتنفسي وكذلك الالمام بقواعد الاسعافات الاولية وكذلك معرفة قواعد العلاج الخاصة بكل مجموعة من المبيدات مع ضرورة توفر مضادات التسمم.

قائمة التاكد من سلامة مصنع المستحضرات

- **بيانات الشركة**

العائد – الفوائد

راس المال وعلاقتة بالنواحي الاخري

عدد المستخدمين

الهيكل التنظيمي

- **اطار المصنع ويشمل:**

الموقع

انواع المستحضرات التي يمكن تجهيزها والكفاءة القصوي والدنيا لخط الانتاج

- **البحوث والتطوير ويشمل:**

الكفاءة البحثية

الهيكل التنظيمي للبحاث

الامكانيات

نظام التعاقد علي المستحضرات

- **المعلومات الضرورية للتعاقد**

ماهي محتويات البيانات الفنية الضرورية

- **المعلومات الضرورية لتقدير التكلفة**
- **مواصفات التصنيع وتشمل:**

ما هي النواحي المطلوبة

- السرية والاحتفاظ الامن بالمواصفات التي يقدمها العميل
- كيفية ضمان الجودة للمستهلك
- ما هي نوعية التفتيش التي يصرح بتداولها وما مسئوليتها

- **مواصفات الجودة للمواد الخام**

- هل مطلوب جميع مواصفات المادة الخام؟ او ان بيانات امان المادة كافية؟

- **بيانات السمية للمواد الخام والمستحضر**

لاي مدي تكون هذه البيانات ضرورية وكيف تتداول لتعليم العمال

- **امداد المواد الخام**

هل يمكن عمل كتيب للمواد الخام نيابة عن المستهلك-كم يتكلف اداء هذه الخدمة

بيانات عن مصنع المستحضرات

- الخريطة التنظيمية
- عدد المستخدمين وتطور وضعهم
- امكانيات ومعدلات التصنيع ووحدات التعبئة
- استخدامات ومعدلات التصنيع ووحدات التعبئة

- استخدام معدات التصنيع

اسم المصنع / كفاءة الانتاج والكمية / ساعة / الانتاج / الانتاج السنوي

كم عدد الورديات في اليوم

كم عدد العمال اللازمين لكل خط تعبئة

- استخدامات خطوط التعبئة

اسم المصنع / انواع خطوط التعبئة / حجم العبوة القياسية / معدل الملا في الساعة / كفاءة التشغيل السنوية

كم عدد الورديات في اليوم

عدد العمال المطلوبين لكل خط نعبئة

- امكانيات الانتاج

خريطة الانسياب لكل خط انتاج بما فيها نظم التخلص من الاتربة

اداء كل وحدة في المصنع

مادة كل وحدة (صلب كربوني-صلب غير قابل للصدأ زجاج..)

هل المصنع مزود باجهزة حاسبة لمبيدات الحشائش

امكانيات الصيانة

برنامج الصيانة-فريق وورشة الصيانة

هل يوجد اشخاص مدربون ومأهلون لعمليات الصيانة واستخدام الاجهزة الخاصة بها من بين عمال المصنع.

هل تجري عمليات صيانة دورية كل سنة.

اية امكانيات للوقاية من الحرائق

المستودعات – المخازن

-حجم واتساع المستودع الخاص بالمواد الخام

-مستودعات خاصة للمواد الخطرة من زاوية الحماية من الحريق (الحجم والاتساع)

-هل توجد مستودعات عامة للكيميائيات في المنطقة.

-هل هناك اية خبرة بالمستودعات العامة.

ضمان الجودة

-هل يوجد قانون او دليل في المصنع يهتم بالجودة.

-هل يعضد قانون الادارة نوعية وجودة المركبات.

-هل القانون يعضد الامان.

-هل القانون يعضد الاعتبارات البيئية-اذا كان من الممكن الحصول علي نسخة من هذا الدليل.

-هل يوجد وثائق للتاكد من جودة المنتجات ومواصفات التصنيع وطرق التحليل والرقابة علي الملصقات ومواصفات العبوات.

هل تجري تسجيلات لكل عملية من عمليات التصيع والتجهيز مثل:

المنتجات النهائية

رقم التشغيلة-رقم اللوط في التشغيلات-وقت وتبادل التشغيل-نتائج التحليل ودوام سنوات التسجيل

عمليات التنظيف

وقت وطريقة التنظيف-وتغيير الوردية-طرق التحليل المستخدمة ودوام سنوات التسجيل

التخلص من العوادم

تاريخ وطريقة التخلص من العوادم (الدفن - الحرق - معاملة خاصة)-مكان التخلص-كميات التخلص ودوام سنوات التسجيل

التحكم في المنتج

بيانات التحكم في المنتج من خلال كل مواصفة من المواصفات -دوام التسجيل المستحضر

تحليل التشغيلة-طرق التحليل ونتائج الاختبارات-دوام سنوات التسجيل

مواد التحليل القياسية

تاريخ الاستلام-نقاوة المادة القياسية-دوام سنوات التسجيل

عينة المواد الخام-المواد الوسيطة-المنتجات النهائية

تواريخ اخذ العينات

ارقام اللوطات

التحليل (رقم اللوط-تاريخ التصنيع)

طرق التحليل المستخدمة

المواصفات الطبيعية

الحجم / الوزن

مكان الاحتفاظ بالعينة

العبوات المرتجعة

تواريخ الاستلام

اعداد اللوطات

نوع العبوات

اسم المورد والشفرة

طبيعة المشكلة الخاصة بالارجاع

طرق التحليل

قائمة احهزة التحليل

- هل تستخدم طرق تحليل طورت بواسطة كيميائي المصنع

العينات المحتفظ بها

- اين تخزن العينات ومواد التحليل القياسية
- هل توضع في حجرة مكيفة الهواء

الصفات الطبيعية والكيميائية للمستحضر

أي نوع من الاختبارات يمكن للمعمل ان يقوم بها مثل:

ثبات المستحلب-انتشار المساحيق القابلة للبلل-قياس حجم الجسيمات-لزوجة المواد القابلة للانسياب-اختبار التخزين-اختبار التبريد

عينات اختبارات الجودة

- هل تم توصيف الخطوات التي تستخدم لاخذ عينات المواد الخام والمنتجات النهائية للتحليل والاختبار

العينات المحفوظة

- من المسئول عن العينات المحفوظة؟
- كم مرة تختبر العينات للتاكد من تكامل ظروف التخزين
- هل هي موثقة في سجلات

قبول المواد الخام

- هل تجري اختبارات للكشف عن المواد الخام والنقية فور الاستلام
- هل يتم قبول المواد الخام وتفرغ من الشاحنات قبل التحليل
- ماذا يحدث في مصنعك؟

تعريف اللوط

- ما هي محتويات اللوط القياسي؟
- ما هي فلسفة شركتك في تحديد حجم اللوط

تنظيف خط الانتاج

- هل يوجد طريقة للتنظيف موثقة في سجلات في المصنع؟

اذا كان هذا واقعا حاول الحصول علي نسخة

- هل المصنع مصمم لاجراء عمليات تنظيف سريعة وبكفاءة عالية مع تغيير المركب

اذا كان ذلك صحيحا ما هي ملامح هذا النظام

- ما حجم الفقد الذي يحدث عند تغيير الانتاج لمركب اخر؟

مع كل من المستحلبات المركزة والسوائل المركزة والقابلة للانسياب والمساحيق القابلة للبلل والمساحيق القابلة للانسياب بعد تنظيف خطوط الانتاج والتجهيز-من يتخذ قرار البدء في تشغيل الخط لمبيد اخر

- ما هي كمية المتبقيات (جزء في المليون) التي تتبقي عادة في وحدات تجهيز المستحضرات بعد التنظيف
- هل هناك اعتبارات هامة يجب اتخاذها لانتاج المبيدات الحشرية او الفطرية بعد مبيدات الحشائش

العبوات

- ما هي خطوات التحكم في نوعية العبوات طالما يستقبل المصنع عبوات جديدة

الملصقات

- هل يوجد شخص واحد مسئول عن التحكم في الملصقات؟ اذا كان ذلك صحيحا ما هي مواصفات هذا الشخص؟ واين يتم تخزين الملصقات؟

الباب العاشر

دراسة حالة عن تخليق مجموعة جديدة من المركبات الفوسفورية العضوية من خلال العلاقة الكمية بين التركيب الكيميائي والنشاط الابادي بكلية الزراعة ــ جامعة عين شمس

الباب العاشر

دراسة حالة عن تخليق مجموعة جديدة من المركبات الفوسفورية العضوية من خلال العلاقة الكمية بين التركيب الكيمياتي والنشاط الابادي بكلية الزراعة ــ جامعة عين شمس

لقد اثرت ان اضع بين يدي القارئ الكريم احد المحاولات التي جرت في قسم وقاية النبات "وحدة بحوث السمية البيئية ومعمل تحليل المبيدات" بكلية الزراعة جامعة عين شمس في رسالة للحصول علي درجة الماجستير في مبيدات الافات للسيد / ولاء محمد عبد الغني المعيد بالقسم تحت اشراف أ.د. عبد الفتاح عبد الحافظ رحمة الله رحمة واسعة الذي كان علامة بارزة في مجال كيمياء المبيدات ووقاية النباتات تعلمنا منه الكثير وسنظل ننتفع بعملة الواسع ، أ.د. عبد السلام قضوة استاذ المبيدات بنفس القسم ، أ.د. زيدان هندي عبد الحميد استاذ كمياء المبيدات والسموم بنفس القسم ومسئول معمل تحليل المبيدات معد هذا الكتاب. لقد كنت محظوظا بتعاون اخي العزيز الزميل الكريم أ.د. حسين جلال استاذ الكيمياء العضوية بكلية الزراعة جامعة عين شمس الذي اكرمنا بالعمل في الفريق البحثي بالرغم من انه خارج لجنة الاشراف فله كل الشكر والعرفان بالجميل فقد تعلمنا منه جميعا ومازال التعاون مستمرا من خلال مشاركتة في الاشراف معي علي رسالة دكتوراه للسيد/ شريف بيومي المدرس المساعد بالقسم علي تخليق سلسلة من مركبات الفلافونويدات التي تفيد في مكافحة الافات. السيد ولاء عبد الغني الان في بعثه دراسية في المانيا للحصول علي درجة الدكتوراه في الحصول علي مركبات فعالة بيولوجيا من خلال اقترابات الهندسة الوراثية والتكنولوجيا الحيوية في سابقة لم تحدث من قبل مع دعاء الله سبحانة وتعالي ان يوفق وزملاؤة فيما يضيف معرفة جديدة وتقنيات واعادة في مجال كيمياء المبيدات وتخليق مركبات جديدة ذات فاعلية بيولوجية.

الرسالة وحدة متكاملة تعتبر نموذج حقيقي جيد لتصميم منظم ومرتب للحصول علي مجموعة متجانسة جديدة من المركبات الفوسفورية العضوية والقاء الضوء عن كفاءتها البيولوجية علي الافات. استهدفت الرسالة تخليق مجموعة من هذه المركبات استفادة بكل ما اجري من قبل في هذا المجال. لقد ترددت طويلا في تناول هذه الدراسة وكانت الحيرة تنصب حول الاستعراض التاريخي للنظم والمسارات والطرق التي اتبعت في تخليق المبيدات الفوسفورية عموما كما جاء في الدراسات المرجعية ...؟ ام اكتفي بما قام به الباحث من وضع خمسة تركيبات ومحاولاتة في تخليقها بطرق بسيطة وسهلة ومباشرة ثم تعريضها لاختبارات التقييم الحيوي ضد بعض انواع الافات. لقد كان الاختيار الاخير هو السهل والمختصر ولكن وبعد مراجعة متأنية للاقتراب الاول ولشدة اعجابي بطريقة. العرض التي ساعدنا فيها أ.د.حسين جلال اثرت أن اضع هذا الاستعراض المرجعي الجيد والتسلسل التاريخي للحصول علي المبيدات الفوسفورية العضوية امام كل الدارسين في هذا المجال الصعب تاكيد لاهمية التعاون العلمي بين زملاء فروع العلم المختلفة.

لقد قدم السيد/ ولاء عبد الغني لدراستة بالقول بان صناعة الكيميائيات الزراعية جابهت العديد من التحديات الصعبة والمحددة في العقود الاخيرة من القرن العشرين. من الاساسيات التي تؤكد وتضمن بقاء الصناعات الكيميائية المرتبطة بالزراعة الكشف عن كيميائيات جديدة تصلح في مكافحة الافات والتي تكون قليلة التاثير والضرر علي البيئة علي ان تستخدم بمعدلات منخفضة كما تكون ذات تخصص واختيارية عالي. هذا التحدي يجابة بالحاجة لاكتشاف هذه المركبات مع السيطرة علي التكاليف التي تنفق في البحوث والتطوير. المناخ الذي يجري فيه الكشف عن مركبات تفيد في وقاية النباتات في المستقبل يجري في ظل سيادة اربعة عوامل اساسية نذكرها فيما يلي:

١- التقدم السريع في المعرفة الخاصة بالكيمياء الحيوية والبيولوجية الجزيئية للمحصول والافة.

٢- نقص مستمر في معدل نجاح الاقترابات البحثية التقليدية (مثل الاختبارات الكبيرة في الكيمياء العشوائية للكشف عن سميتها علي الافات).

٣- الاستخدام المكثف للمعلومات الالكترونية والحصول علي البيانات وتخزينها والاجهزة المستخدمة في البحوث والانتاج الزراعي.

٤- زيادة الضغوط الاقتصادية والبيئية عن مدخلات الزراعة. هذه الضغوط ادت الي تحوير تكنولوجيات جديدة في الانتاج الزراعي حيث تستخدم قليل من المبيدات التقليدية وكذلك وضع متطلبات جديدة وقيود مع شكوك كبيرة عن المبيدات التقليدية وكذلك وضع متطلبات جديدة وقيود مع شكوك كبيرة عن المبيدات.

التتابع الاساسي لهذه الخلفية ادت الي التنبؤ بالاقترابات والاوضاع التالية:

١- التكنولوجيا الحيوية سوف تصبح مكون هام واساسي في استراتيجيات وبحوث وقاية النباتات.

٢- الاقترابات الحيوية العقلانية (Bio(rational في تصميم الجزيئات الجديدة الفعالة حيويا في نواحي التاثيرات الحيوية والتوكسيكولوجية والسلوك البيئي سوف تتزايد اهميتها وتصبح اكثر جدوي.

٣- سوف يتطلب الوضع الجديد طرق اكثر تقدما في تقييم الكفاءة من النواحي الكيميائية والطبيعية (بخلاف النقل الخطي للطاقة) والبيولوجية والامان لتوصيف وتعريف كيفية احداث الفعل والاستخدام الفعلي والفوائد والقبول البيئي للمركبات الجديدة والموجودة فعلا.

٤- طرق اكثر كفاءة وامان بمعني ايجاد نظم اكثر توجيها علي الهدف مما يستدعي مجهودات كبيرة في بحوث وطرق تجهيز المستحضرات وتحوير الموجود منها.

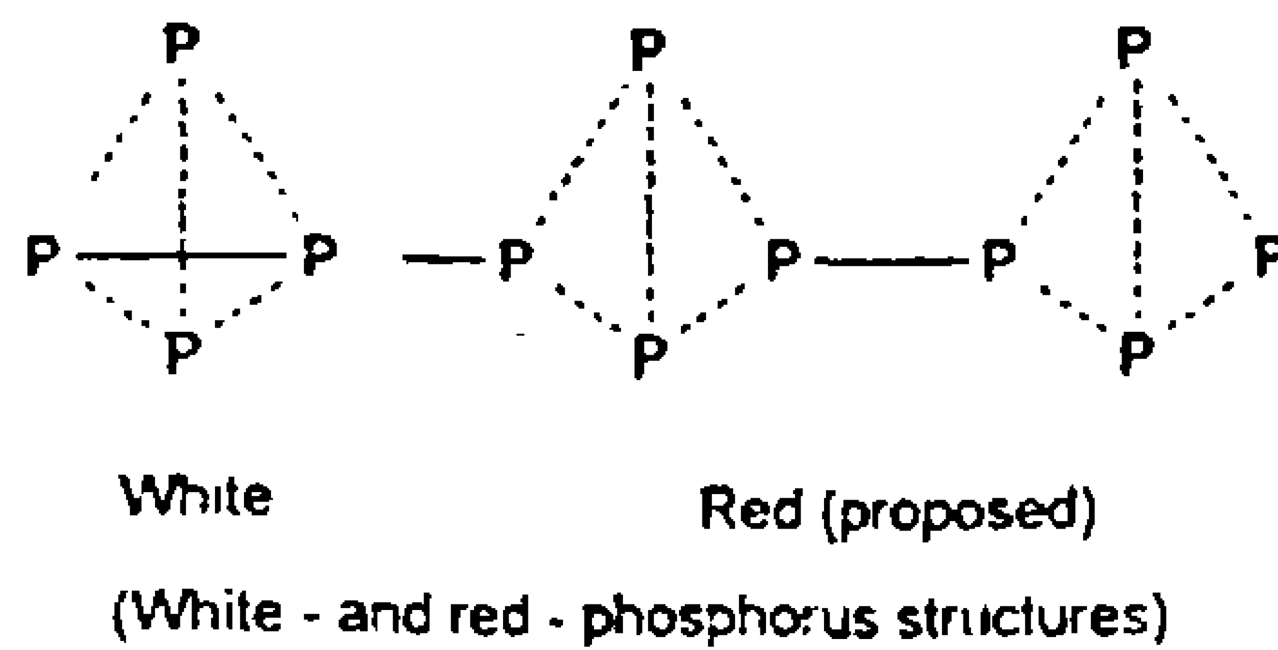
لقد تناولت بالتفصيل واستفاضة في الابواب السابقة العلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية (QSAR) واهميتها في الاسراع في الحصول علي مركبات جديدة ذات

انشطة بيولوجية مع توفير الوقت والجهد والتكاليف وقلت ان هذا ليس بالشئ المطلق لان تحقيق هذه الاهداف يتوقف لحد كبير عي خبرة كيميائي التخليق في اختيار الجزيئات الاساسية والمجموعات الداخلة والمواد الوسيطة ومسار وظروف التفاعلات الكيميائية وطرق الفصل والتنقية وكلها تحديات لا يستهان بها. يكفي للتدليل علي اهمية هذا الاقتراب الكمي انه يمكن من التنبؤ بمواد اكثر فعالية او تراكيب قائدة جديدة بدلا وبعيدا عن التقييم الحيوي لالاف المركبات علي حيوانات التجارب والافات المستهدفة وغير المستهدفة. مرة اخري اقول ان نجاح اقتراب QSAR يتوقف ويعتمد علي دقة وكفاءة التصميم الاصلي واي فشل في برنامج التخليق يرجع الي عدم كفاءة ودقة هذا الاقتراب. لقد تناولت كذلك ما يعرف بالرسومات الجزيئية عن طريـــق الكمبيوتـــر "MOLECULAR GRMPHICS" لتوضيح التركيب ثلاثي الابعاد للنظم الجزيئية وهو ما يعرف بالنمذجة الجزيئية molecular modeling وهذا يجمع بين الكيمياء التركيبية واقتراب QSAR وغيرها من عناصر الاحصاء بالحاسب الالي مما يؤدي ويسمح بمعرفة العلاقة بين الصفات الجزيئية وخصائص المركب في النواحي البيولوجية والبيئية. الان شاع استخدام نظام التصميم الجزيئي المســـــاعد بالكمبيوتر (CAMD) وقد سبق تناولة.

تركز العديد من الشركات العاملة في مجال الحصول علي مركبات جديدة ذات انشطة حيوية علي الاستفادة من كل الاقترابات والتكنولوجيات والوسائل المتاحة مثل الاستفادة من نظم محاكاه الديناميكية الجزيئية للنظم الجزيئية وعلي وجة الخصوص استخدام ديناميكيات الطاقة الحرة في تحديد الاختلافات في الطاقة الحرة للتداخلات الخاصة بالانواع المرتبطة مع وجود مادة وسيطة شائعة. البعض الاخر يستفيد من الدمج المباشر بين الاقترابات التجريبية والنظرية او اقترابات النمذجة للتغلب علي المشاكل التي لا يمكن حلها باستخدام واحد من الاقترابات المنفردة. الهدف الاساسي لعملية الاكتشاف كما تجري في الوقت الراهن تعريف المركب القائد ذات الاهتمام واختيار مجموعة من خيارات التخليق من بين عدد كبير من البدائل وبعدئذ تقييم

التاثيرات البيولوجية المختلفة لهذه المركبات. لقد تم استخدام ثلاثة مسارات اساسية لتطبيق الاقتراب CAMD.

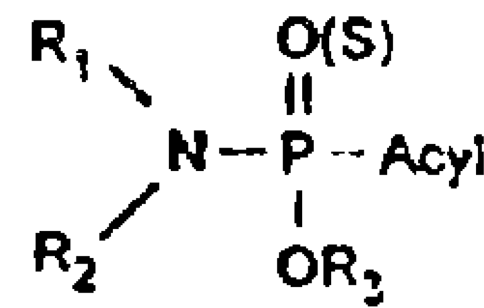
لا اريد تكرار ما ذكر قبلا عن اهمية ذرة الفوسفور الذي يتصف بالصورة العديدة allotropic للفوسفور الصلب ولكن الفوسفور الابيض والاحمر فقط هما اللذان يمثلان اهمية. الفوسفور الابيض P يتكون من جزيئات رباعية الابعاد P4 اما الفوسفور الاحمر عبارة عن بوليمر يتكون من سلاسل P4 كما في الشكل الاتي:



(White - and red - phosphorus structures)

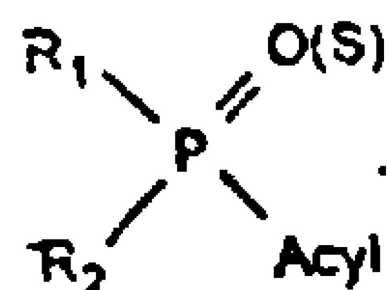
المركبات الفوسفورية العضوية تشمل مشتقات للانهيدرات والاحماض الاباء المقابلة والتي تتماثل في التنوع والعدد. الاحماض ثلاثية الروابط او التكافؤ هي الفوسفورية والفوسفونية بينما خماسية التكافؤ تشمل الفوسفوريك والفوسفينيك والفوسفونيك. لنا ان نتصور اننا اذا اضفنا مصدر اخر من التنوع كما في حالة مشتقات الكبريت بالاضافة الي الاختلاف في الشق الكحولي لاي مركبات فوسفورية عضوية وهنا نتصور العدد الهائل من المركبات التي يمكن تخليقها. المركبات العضوية للفوسفور تعتبر من المكونات الضرورية للبروتوبلازم وتلعب دورا في صيانة واستمرار الحياة كما في حالة الاحماض النووية والمرافقات الانزيمية النيوكلوتيدية والمواد الوسيطة للتمثيل والفوسفاتيدات. من جهة اخري فان العديد من المركبات الفوسفورية العضوية تنتج صناعيا كمضافات زيتية او للتشحيم او البلاستيك والمبيدات بكل انواعها. هذه الانواع الكثيرة والمختلفة في الصفات الكيميائية والطبيعية والبيولوجية ترجع الي اختيار المجموعات المرتبطة بذرة الفوسفور.

لقد بدات ابحاث الكيمياء العضوية للفوسفو بواسطة Lassaigne (١٨٢٠) لتحضير استرات الفوسفات. لقد طورت كيمياء المركبات الفوسفورية العضوية بشكل كبير بواسطة Michael في المانيا في نهاية القرن التاسع عشر وبداية القرن العشرين. لقد كان هذا العمل رائدا في وضع اساس هذا الفرع خاصة في مجال الكيمياء المركبات المحتوية علي الرابطة فوسفور-نتروجين P-N. في نفس الوقت قام العالم الروسي Arbuzov (١٩٠١) باجراء بحوث مكثفة عن كيمياء مركبات الفوسفور ثلاثية التكافؤ بما فيها تفاعل مايكل-اربيزوف لتكوين الرابطة بين الفوسفور والكربون P-C. خلال الحرب العالمية الثانية اشتغل Saunders في انجلترا و Schrader في المانيا علي مركبات الفوسفور السامة. لقد قام سوندرز (١٩٥٧) بتخليق سموم للاعصاب مثل داي ايزوبروبيل فوسفورو فلوريدات (DFP). لقد وجد شرادار ومعاونوه عام (١٩٣٧) فاعلية ضد الحشرات لبعض المركبات الفوسفورية العضوية ذات التركيب العام:



حيث R3, R2, R1 عبارة عن مجاميع الكيل واسيل وهو قاعدة حامض غير عضوي او عضوي مثل الكلور او الفلور او CH3COO, SCN. لقد ادي هذا العمل الي حصول شرادار ومعاونوه عام ١٩٤١ علي مبيد حشري جهازي هو الاوكتا ايثيل بيروفوسفورو اميد (OMPA) الذي اطلق عليه شرادان وبعد ذلك تحصل علي اول مركب استخدام كمبيد حشري سمي Bladan يحتوي علي تترا ايثيل بيروفوسفات TEPP وتم تسويقة في المانيا ١٩٤٤. التقدم الكبير في الاستخدامات الزراعية والمعلومات العلمية عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية تحققت بالكشف عن المركب NO. 605 الذي سمي بالباراثيون : داي ايثيل -بارا-نيتروفينيل عالية جدا علي الثدييات الا انه تم تحضير العديد من المبيدات الحشرية الاقل سمية عن طريق عمل تحويرات بسيطة للغاية في جزئ الباراثيون. كما في المبيدات كلورثيون، فينثيون،

فنتروثيون التي اكتشفت في اعوام ١٩٥٢ ، ١٩٥٨ ، ١٩٥٩ علي التوالي. كل هذه المركبات تحتوي علي رابطة حامض الانهدريد ولها صيغة بنائية عامة ترتبط بالفعل البيولوجي وهي:



حيث R1 ، R2 عبارة عن مجاميع الكوكسي او امينو اما الاسيل فهي أي حامض. من المركبات الاخري القليلة السمية علي الثدييات التي اكتشفت الملاثيون الذي اكتشف بواسطة شركة امريكان سياناميد عام ١٩٥٠ وفيه مجموعة استر الكربوكسي. لقد اكتشف الديميتون بواسطة شركة باير عام (١٩٥١) والعديد من مشتقاتة وهو يعتبر قسم اخر من المبيدات الحشرية فيه مجموعة ثيوايثير وله نشاط جهازي. في عام ١٩٥٢ تم اكتشاف تفاعل Perkow وبعدها تم تقديم استرات فينيل فوسفات كمبيدات حشرية فعالة. لقد تم معرفة الفعل التثبيطي للمبيدات الفوسفورية علي انزيم الاسيتايل كولين استريز عام (١٩٤١). بواسطة الباحث Adrian ومعاونوه. في عام ١٩٤٩ قام Balls بتحديد ان التثبيط يرجع الي فسفرة لموقع الاستراتي علي سطح الانزيم. بعد ذلك اكتشفت مركبات فوسفورية فعالة كمبيدات نيماتودية واكاروسية وفطرية. في عام ١٩٩٣ تم الكشف عن المبيد الفطري كيتازين في اليابان.

بعد ذلك تم الكشف عن مركبات فوسفورية تحتوي علي حامض الفوسفونيك وكذلك الفوسفوروتراي ثيولات والفوسفوروترايثيوليت وملح الفوسفونيوم. لقد اكتشفت حديثا مبيدات قوارض كما درست الخواص التعقيمة لمشتقات الازيريدين لحامض الفوسفوريك. في النهاية تم الكشف عن بعض المركبات الفوسفورية العضوية كمضادات للاورام مثل السيكلوفوسفاميد (Endoxan). بسبب الثبات القليل نسبيا والفاعلية العالية اخذت هذه المبيدات جزءا كبيرا من سوق المبيدات والان يستخدم ما

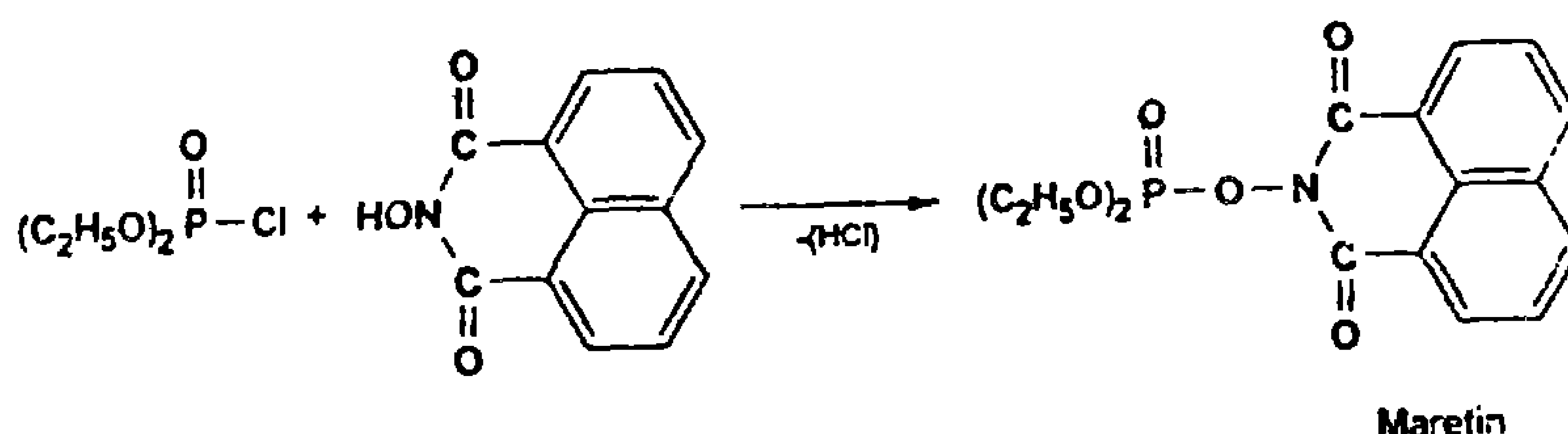
يزيد عن ١٤٠ مركب فوسفوري من بينها بعض منظمات النمو علي مستوي العالم في كمية تزيد عن ٦٠ الف طن سنويا تنتج في امريكا وحدها.

اولا: الاستعراض التاريخي لطرق تخليق المبيدات الفوسفورية العضوية:

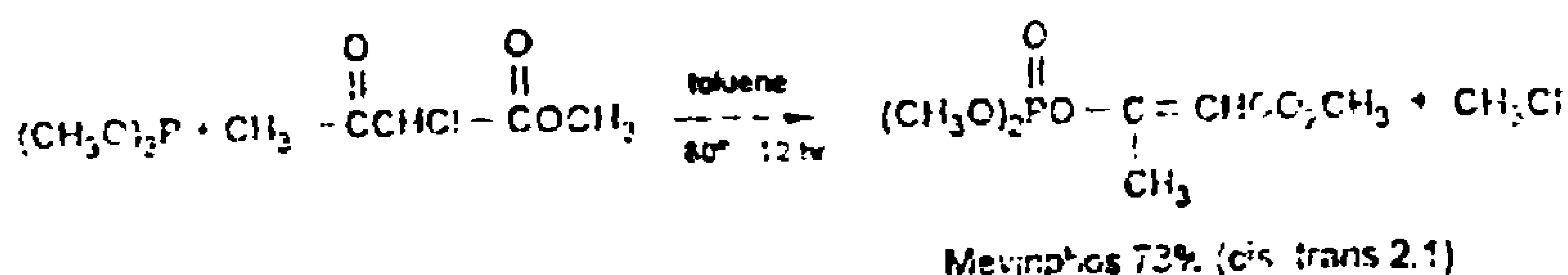
١- تخليق مركبات الفوسفات:

⌘ تفاعل الفوسفوروكلوريدات مع مركبات الهيدروكسي:

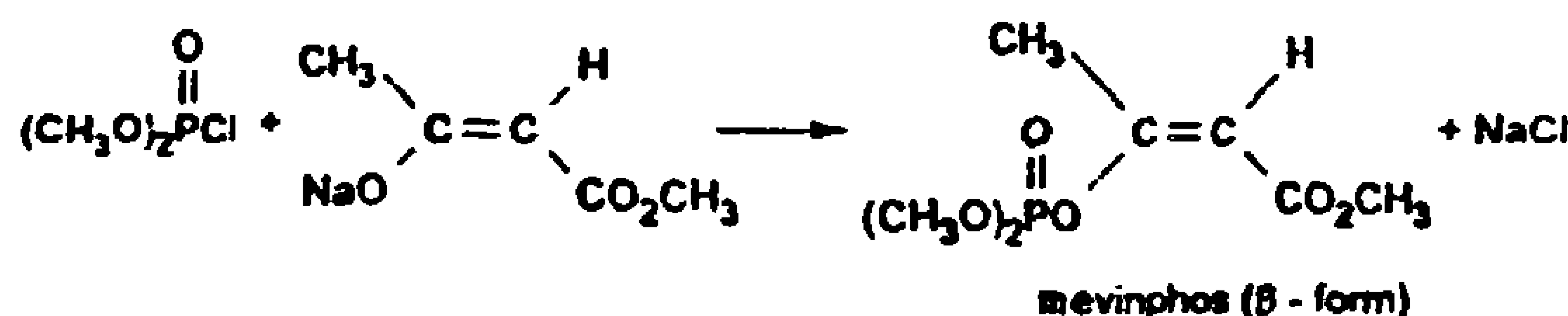
لقد وجد Lorenz and Wogler (١٩٥٧) ان الداي الكيل فوسفوروكلوريدات يتفاعل مع الاوكسيمات واحماض الهيدروكساميل في وجود مواد رابطة حامضية او مع املاح المعادن القلوية لانتاج قسم جديد من استرات الفوسفات.



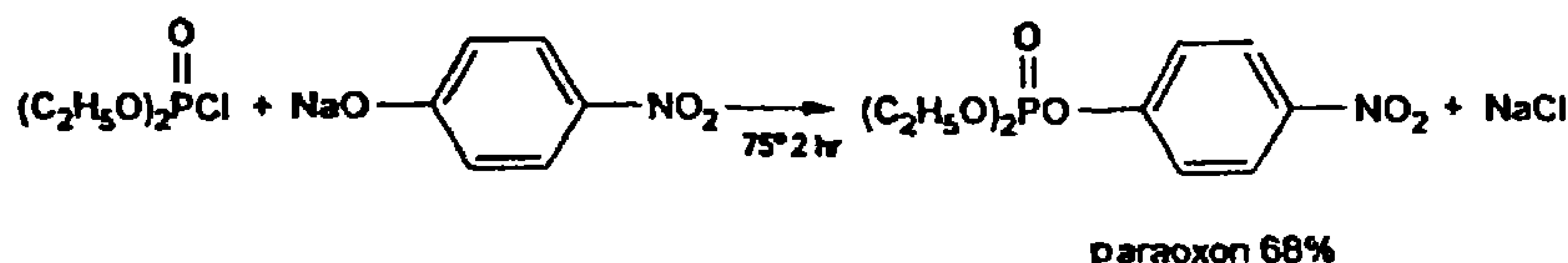
← لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتجهيز Mevinophos بتفاعل بيركو للتراي ميثيل فوسفيت مع الميثيل-الفا-كلورو اسيتواسيتات.



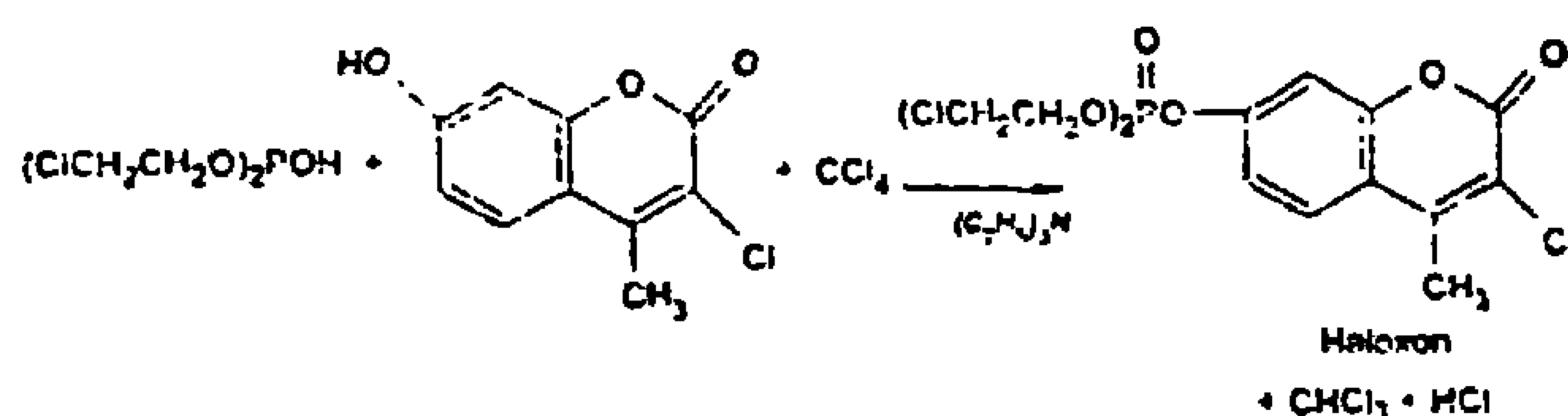
← لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتحضير المفينوفوس من تفاعل انيولات الصوديوم الخاص بالميثيل اسيتواسيتات مع الداي ميثيل فوسفوروكلوريدات.



🡐 لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتحضير البارا اوكسون من داي ايثيل فوسفور وكلوريدات والصوديوم–بابا–نيتروفينولات في الاسيتونتريل.

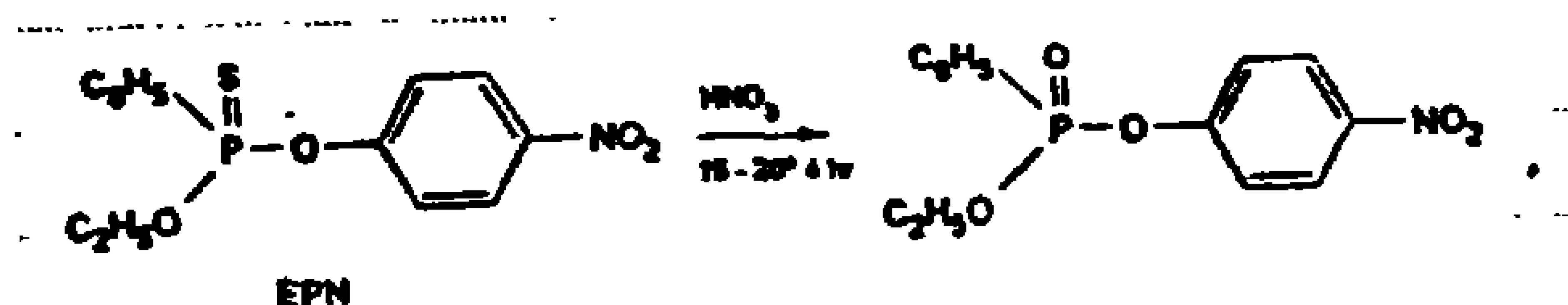


🡐 لقد قام Fest and Schmidt (١٩٧٠) بتحضير هالكسون من تفاعل بيس–بيتا–كلورو ايثيل فوسفيت مع ٣–كلورو–٤–ميثيل –٧–هيدروكسي كومارين ورابع كلوريد الكربون في وجود التراي اثيل امين.



فقد الكبريت التاكسدية للفوسفوروثيونات oxidative desulfuration

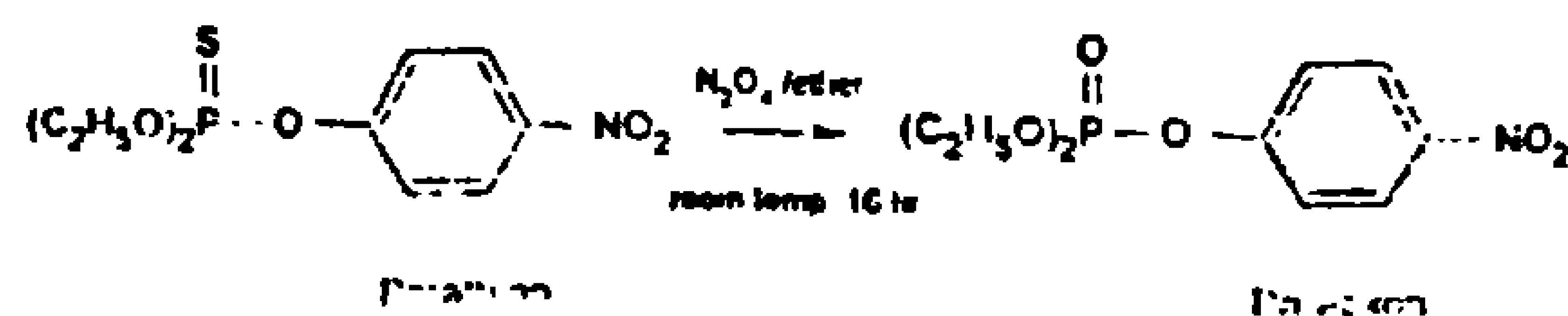
♦ لقد وجد Sakamoto واخرون ان مبيد EPN تتحول الي مشتق الاوكسو بواسطة حامض النتريك.



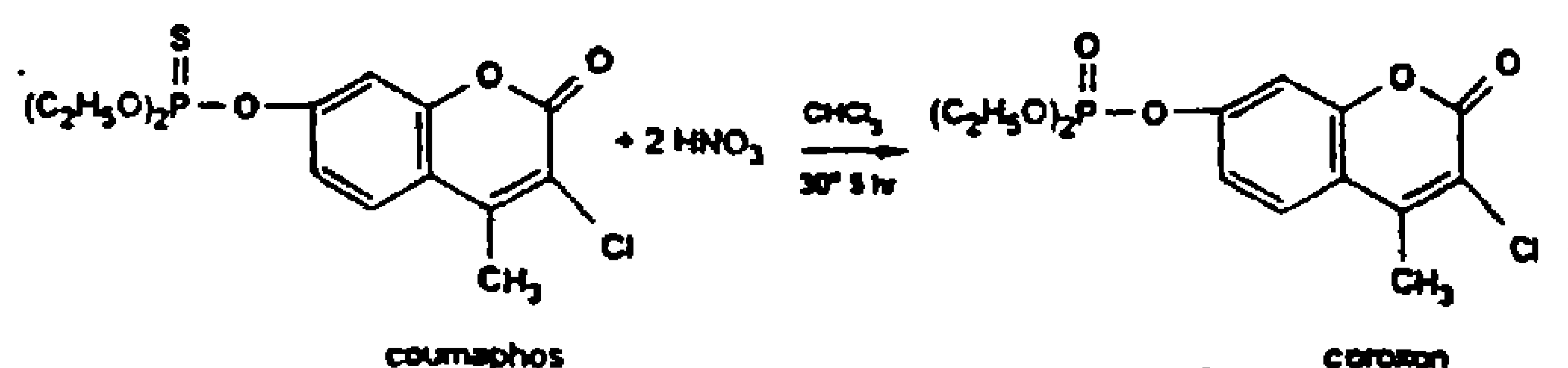
♦ لقد وجد Berkelhammer واخرون (١٩٦٣) ان الملاثيون يتحول الي مشتق اوكسو بواسطة الدانتيرو جينينروكسيد الغاز



❖ لقد وجد نفس الباحث وفي نفس السنة ان الباراثيون يتحول الي البارا اوكسون بانتاجية حوالي ٩٠% بواسطة غاز دانيتروجينيترالكسيد علي درجة حرارة الغرفة.

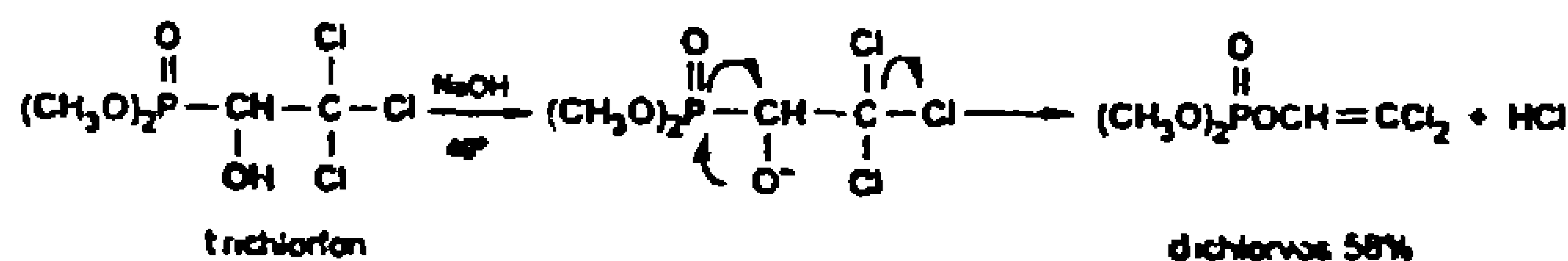


❖ لقد وجد شرارادار (١٩٦٣) امكانية تحضير الكوروكسون بانتاجية ٨٧% بفعل حامض النتريك من مشتق الثيونو المسمي كومافوس

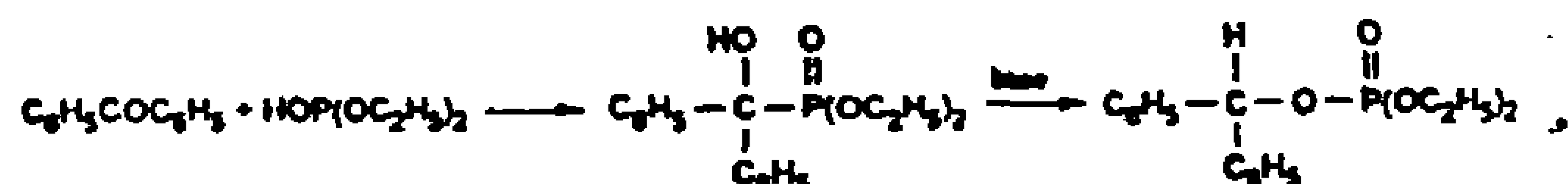


⌘ اعادة ترتيب الالفا-هيدروكسي الكيل فوسفونات Rearrangement

◆ لقد وجد لورنز واخرون (١٩٥٥) ان الترايكلوروفون يتحول الي الفينيل فوسفات الدايكلوروفوس بفعل القلوي.

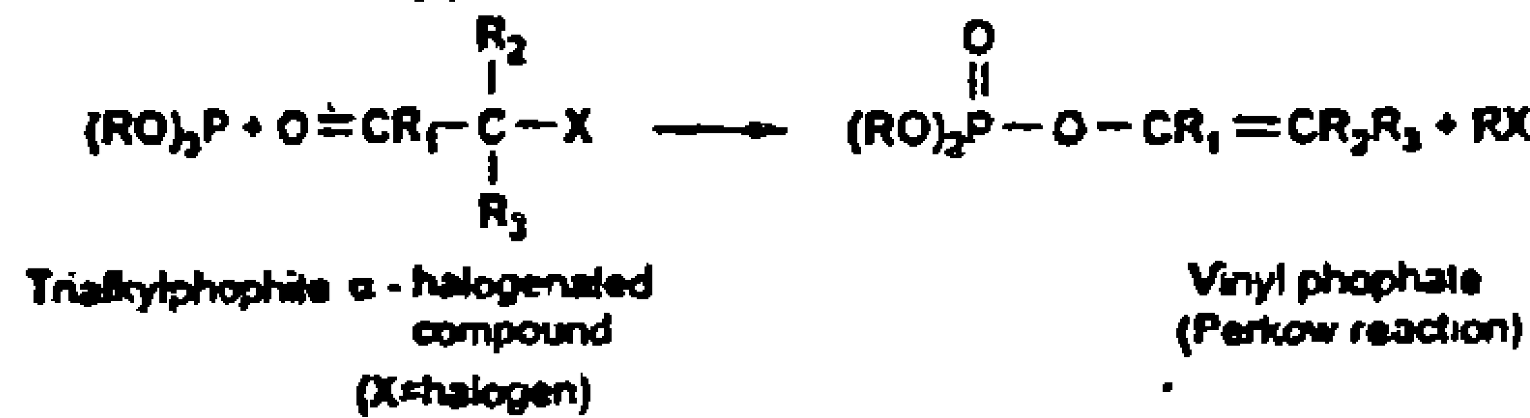


◆ قام يتملروكورز (١٩٧١) بتحضير الفا-هيدروكسي-الفا-فينيل بنزيل فوسفات بتفاعل الداي الكيل فوسفيت و البنزوفينون

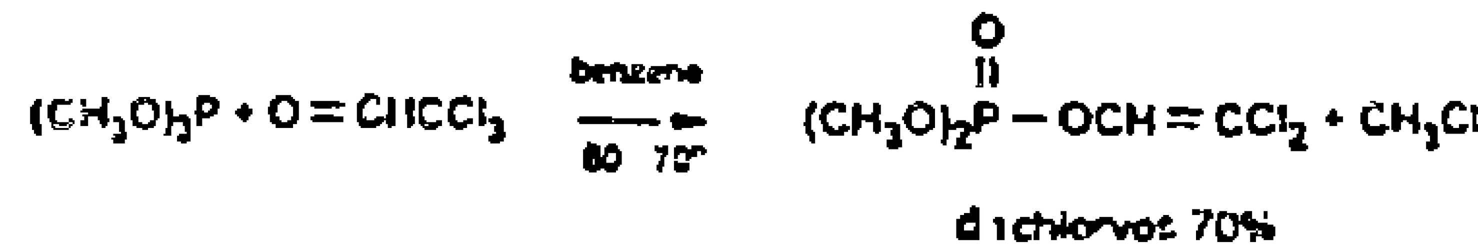


تفاعل الفوسفيت Reaction of phosphates

- تفاعل بيركو Perkow : لقد وجد بيركو ان التراي الكيل فوسفيت يتفاعل مع مركب الفا-كربونيل الهالوجينية للحصول علي الفينيل فوسفات



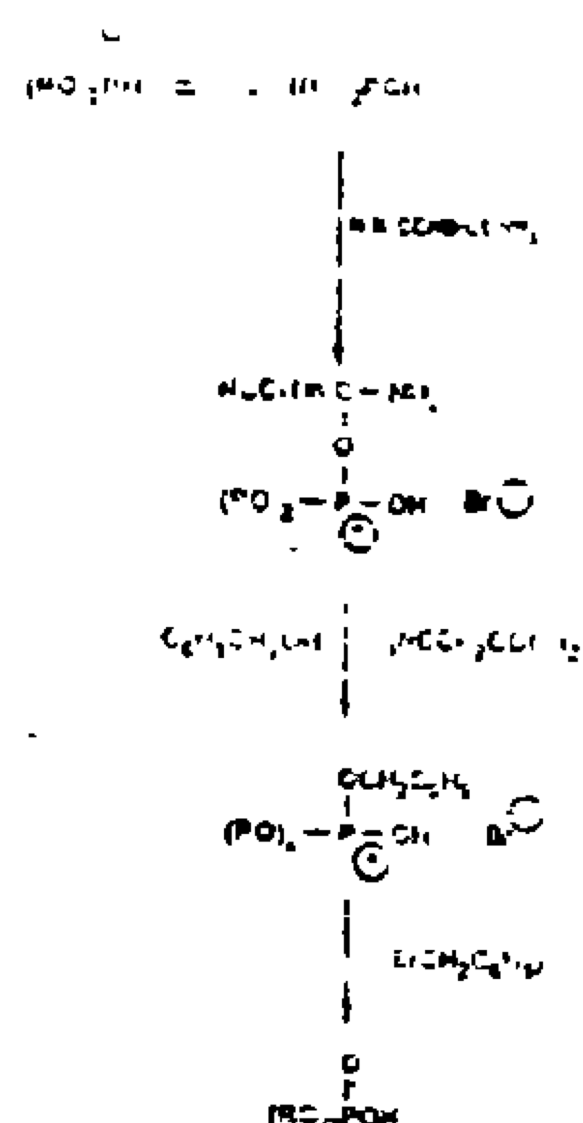
- في عام (١٩٦٣) قام شرادار بتجهيز دايمثيل داي كلوروفينيل فوسفات (دايكلوروفوس) بتفاعل تراي ميثيل فوسفيت مع الكلورال.



- لقد وجد Nishizawa (١٩٦١) ان داي الكيل فوسفيت يعطي بارا-هيدروكسي فينيل بالفعل المساعد للقاعدة.



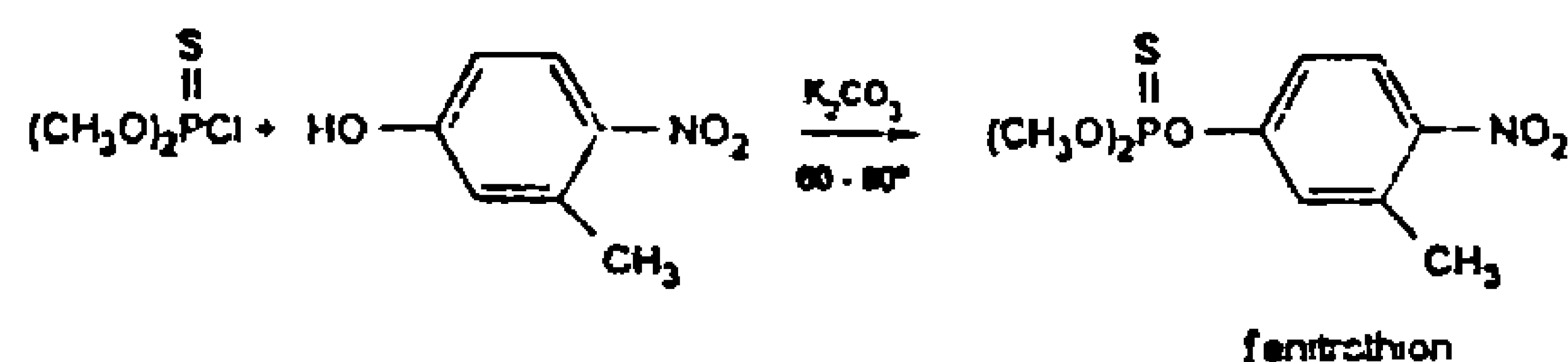
- لقد وجد Mukaiyama واخرون (١٩٦٥) ان كلا تراي الكيل والداي الكيل فوسفيت تاكيد علي درجة حرارة الغرفة بما يعطي داي الكيل فوسفات بفعل البروميد سيانو اسيتاميد وكحول البنزيل



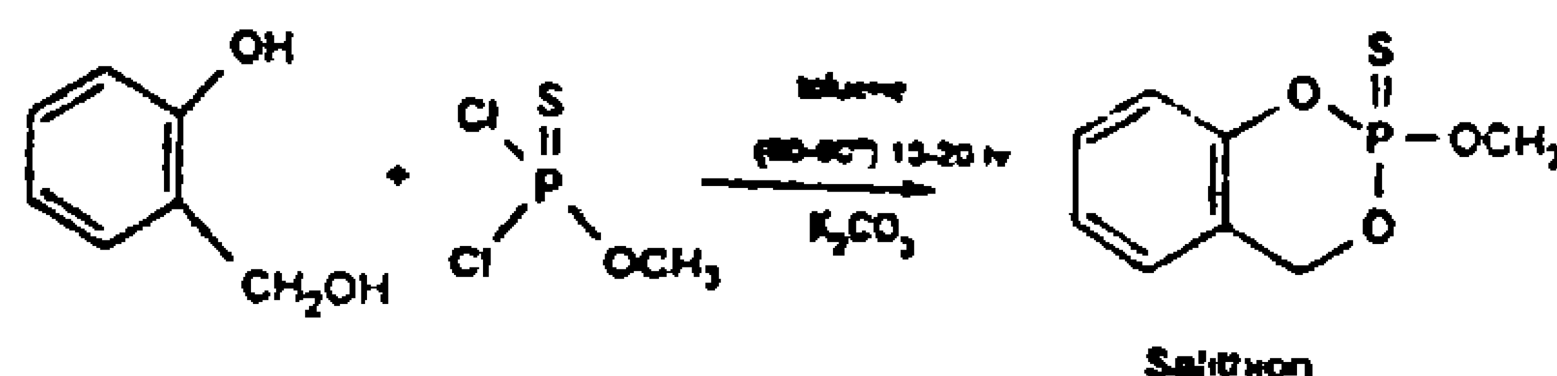
⌘ مركبات الفوسفوروثيونات Phosphorothionates

- **تجهيز الاسترات الثلاثية للفوسفوروثيونات**

لقد قام Nishizawa واخرون (١٩٦١) بتجهيز الفينتروثيون بواسطة تفاعل ٣-ميثيل -٤-نيتروفينول مع الدايميثيل فوسفوروكلوميروثيونات في وجود كربونات البوتاسيوم علي درجة ٦٠-٨٠° في الميثيل ايزوبيوتيل كيتون

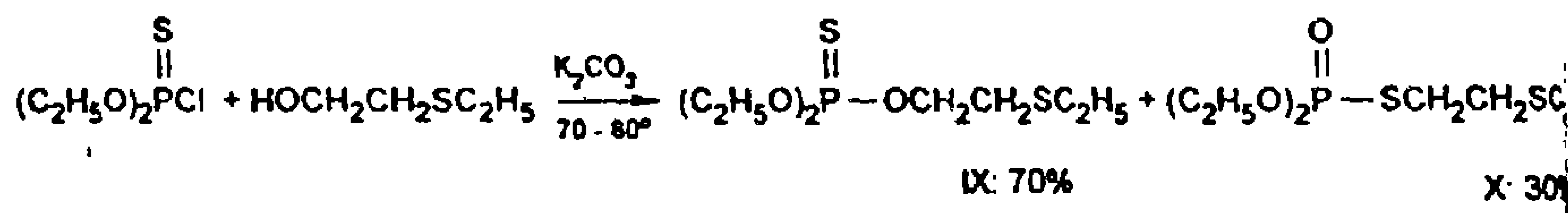


لقد قام Eto واخرون (١٩٦٣) بتخليق الساليثيون بتسخين (٨٠-٩٠°م) مخلوط من الساليجينين والميثيل فوسفورو دايكلوريد ثيوات في التولوين لمدة ١٥-٢٠ ساعة في وجود كربونات البوتاسيوم ومسحوق النحاس.

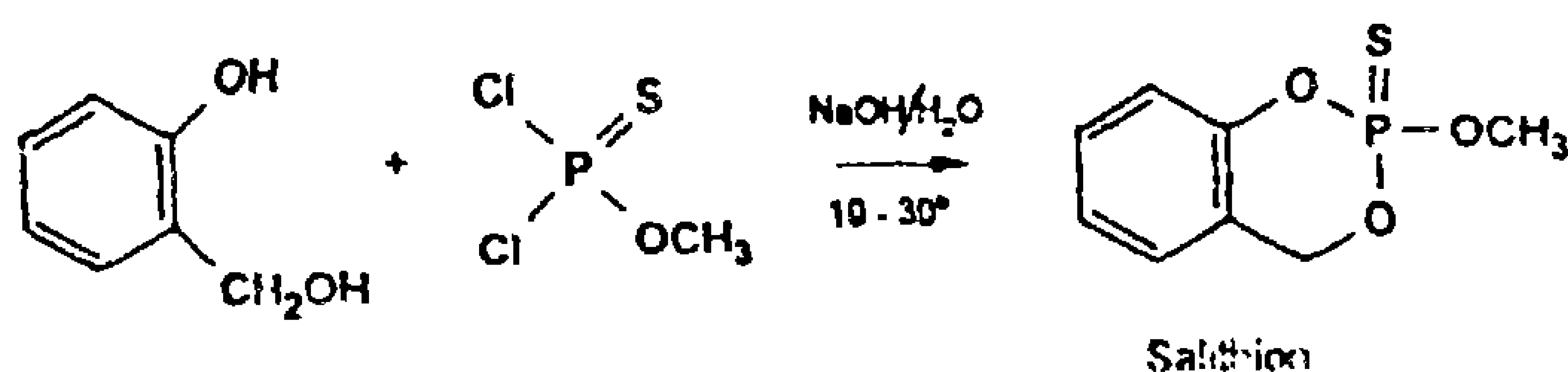


لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتحضير الديمتون بتفاعل داي اثيل فوسفوروكلوريد وثيونات مع ٢-اثيل ثيوايثانول في وجود مستقبل حامض الايدروكلوريك. في هذه العملية

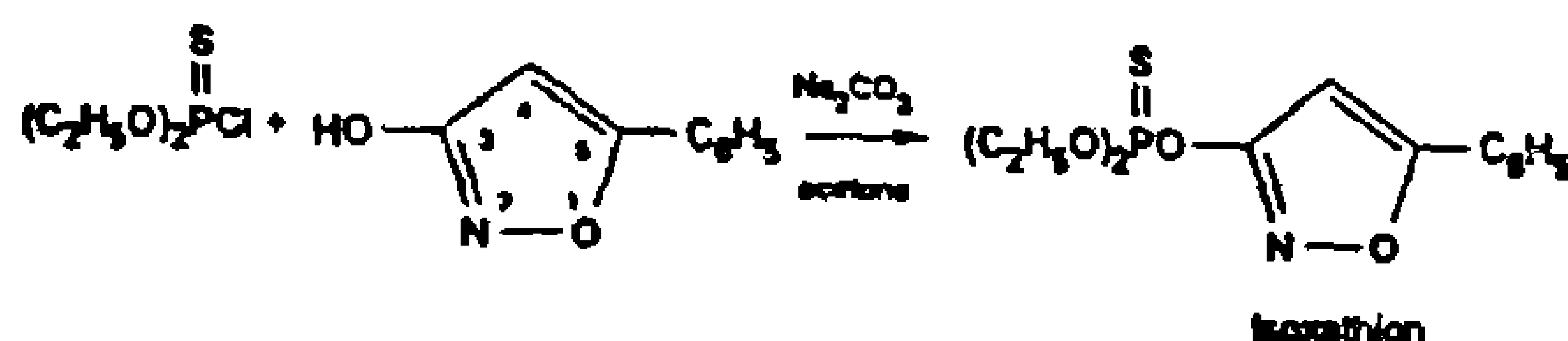
خاصة مع درجات الحرارة العالية فان الثيونات (1x) الناتج يتحول الي مشابة الثيولات (x). لذلك فان المركب الناتج في هذه العملية عبارة عن مخلوط من مشابهات اوكسي-اوكسي-داي اثيل-٢-ايثيل ثيواثيل فوسفوروثيوات (٧٠%ثيونات ، ٣٠% ثيولات).



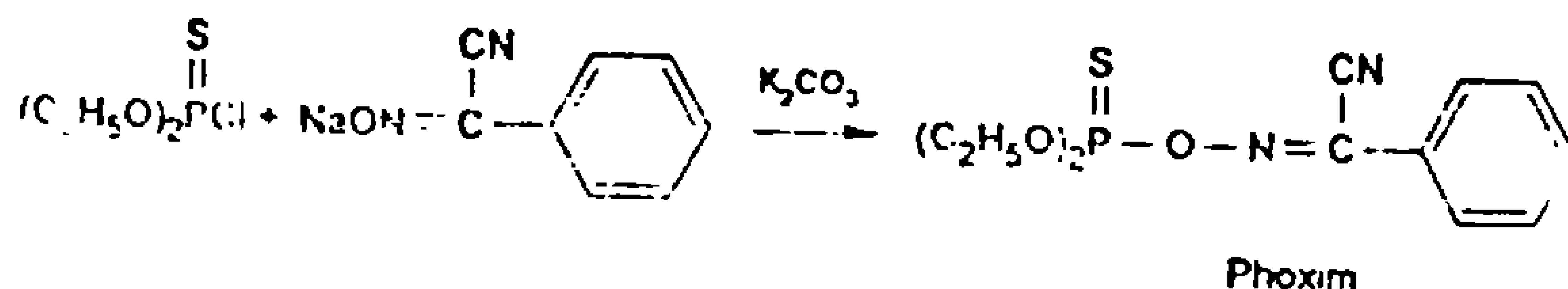
لقد قام kobayashi واخرون (١٩٦٦) بتخليق الساليثيون بتفاعل مخلوط السلجنين والميثيل فوسفوروديكلوروثيونات في ٢٠% محلول ايدروكسيد الصوديوم مع الرج لمدة ساعة علي درجة حرارة الغرفة. لقد كانت النقاوة والانتاجية افضل من التخليق الاول للساليثيون في عام ١٩٦٣.



لقد قام Sanpei واخرون (١٩٦٨) بتحضير Isoxathion بتفاعل مركب ٣-هيدروكسي-٥-فينيل ايزواكسازول مع الداي ايثيل فوسفوروكلوريدوثيونات في وجود كربونات الصوديوم اللامائية.

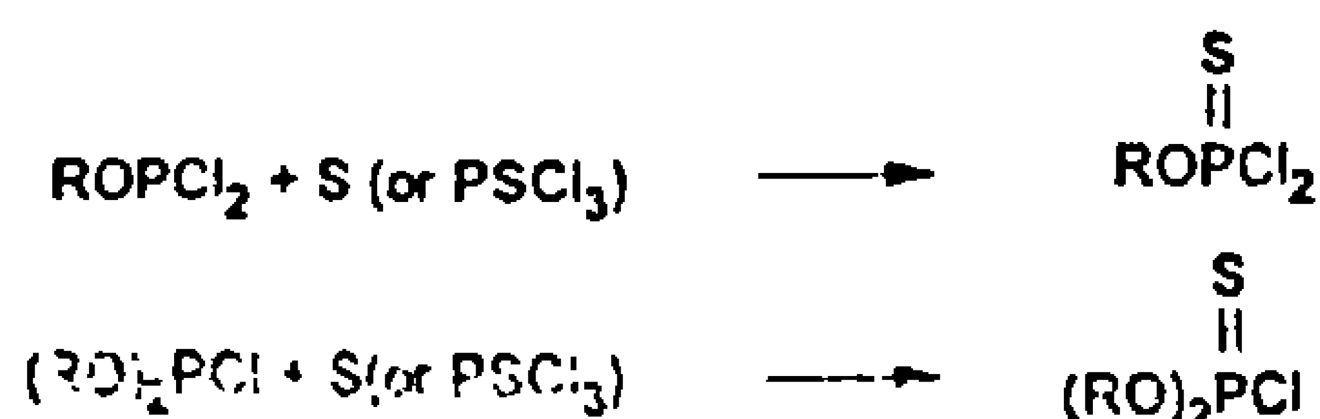


لقد قام لورنيز وهامان (١٩٧١) بتحضير الفوكسيم بتفاعل املاح الصوديوم للاوكسيمات مع الداي ايثيل فوسفوروكلوريدوثيونات في وجود كبريتات البوتاسيوم.

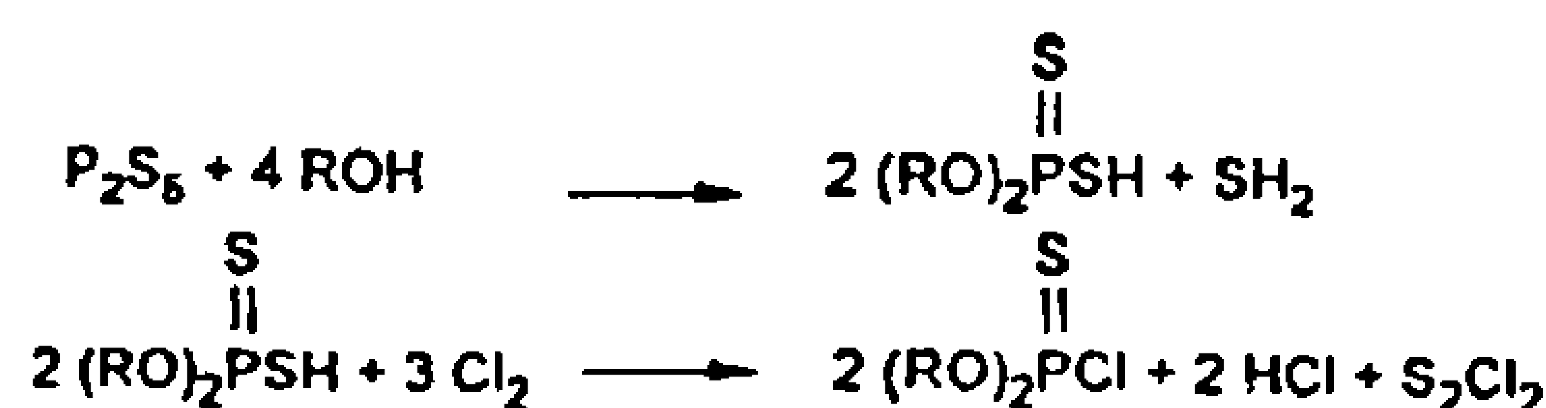


⌘ تجهيز المواد الفوسفورية الوسيطة Phosphorus intermediates

- لقد قام جوتليب بتجهيز الكيل فوسفوروكلوريدوثيونات بتفاعل الهالوفوسفيت مع الكبريت او الثيوكلوريد



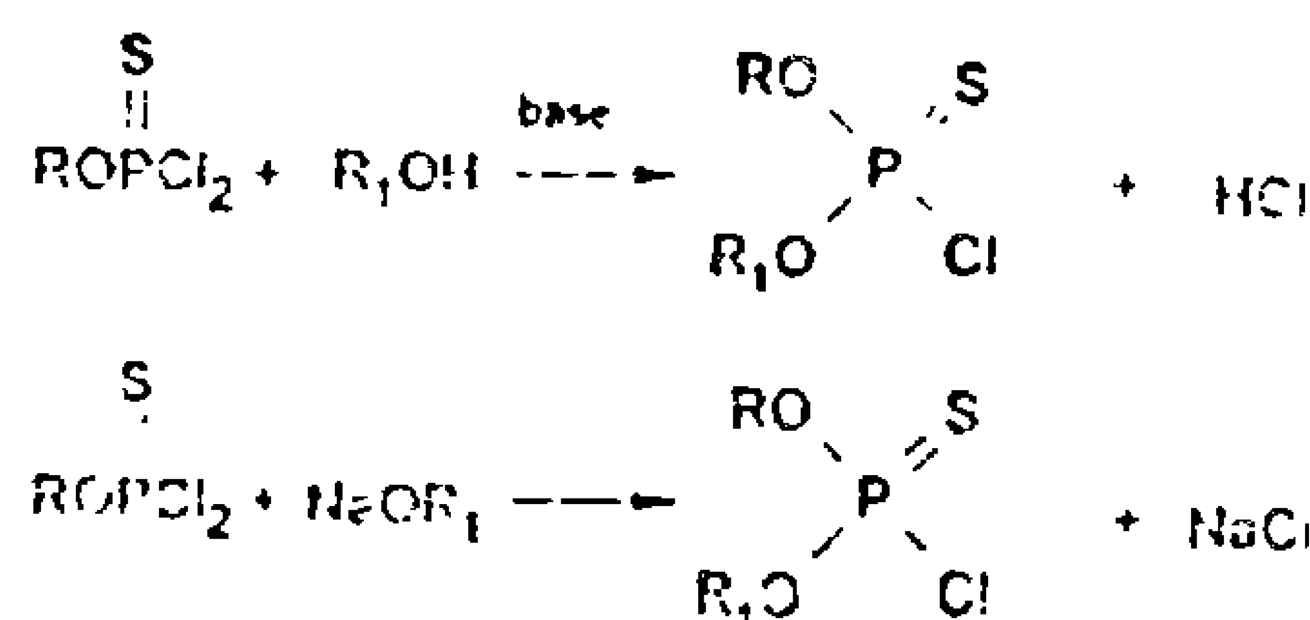
- لقد قام فليتشر واخرون (١٩٥٠) بتحضير داي الكيل فوسفوروكلوريدوثيونات من كلورة اوكسي-اوكسي داي الكيل فوسفورودايثيويك اسيد والتي قد تنتج بتفاعل الكحولات المناسبة مع خماسي كبريتيد الفوسفور.



- لقد وجد كوسولابوف (١٩٥٠)ان الفوسفور ثيوكلوريد بتفاعل مع الكحول للحصول علي الكيل فوسفورودايكلوروثيوات



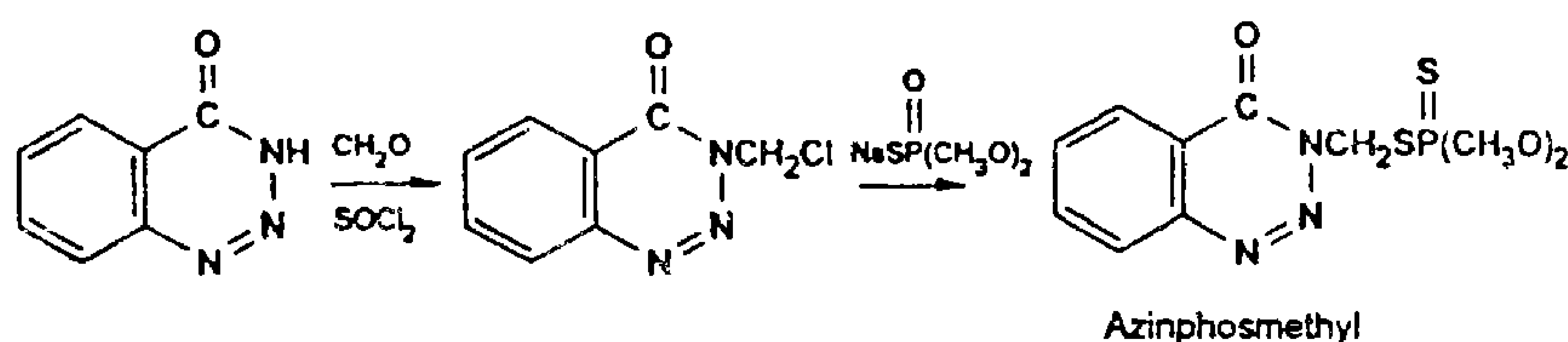
• لقد وجد Melnikov (١٩٧١) ان الكيل فوسفورو دايكلوريدوثيوات بتفاعل مع الكحول او الكوكسيد الصوديوم في وجود حامض الايدروكلوريك كمستقبل او الصوديوم (او الماغنسيوم) الكحولي للحصول علي داي الكيل فوسفورو كلوريدوثيوات.



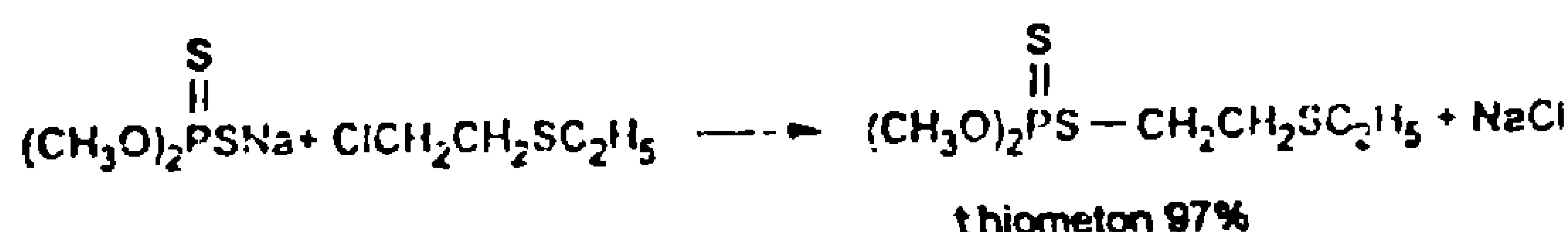
مركبات الفوسفورثيول ثيونات Phosphorothiolothionates

• **الكلة اوكسي–اوكسي–داي الكيل فوسفورودايثوات**

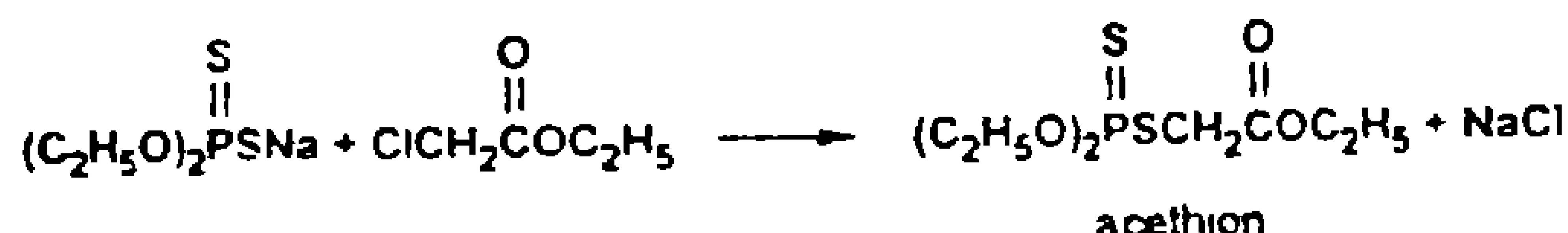
• لقد قام لورنز (١٩٥٨) بتحضير ازينفوس ميثيل بتفاعل ملح الصوديوم لاوكسي–اوكسي–دايميثيل فوسفورو دايثيويك اسيد مع ن–كلوروميثيل بنزازيميد التي يتحصل علية باضافة البنزازيميدالي الفورمالدهيد متبوعا بكلورة الثيونيل كلوريد.



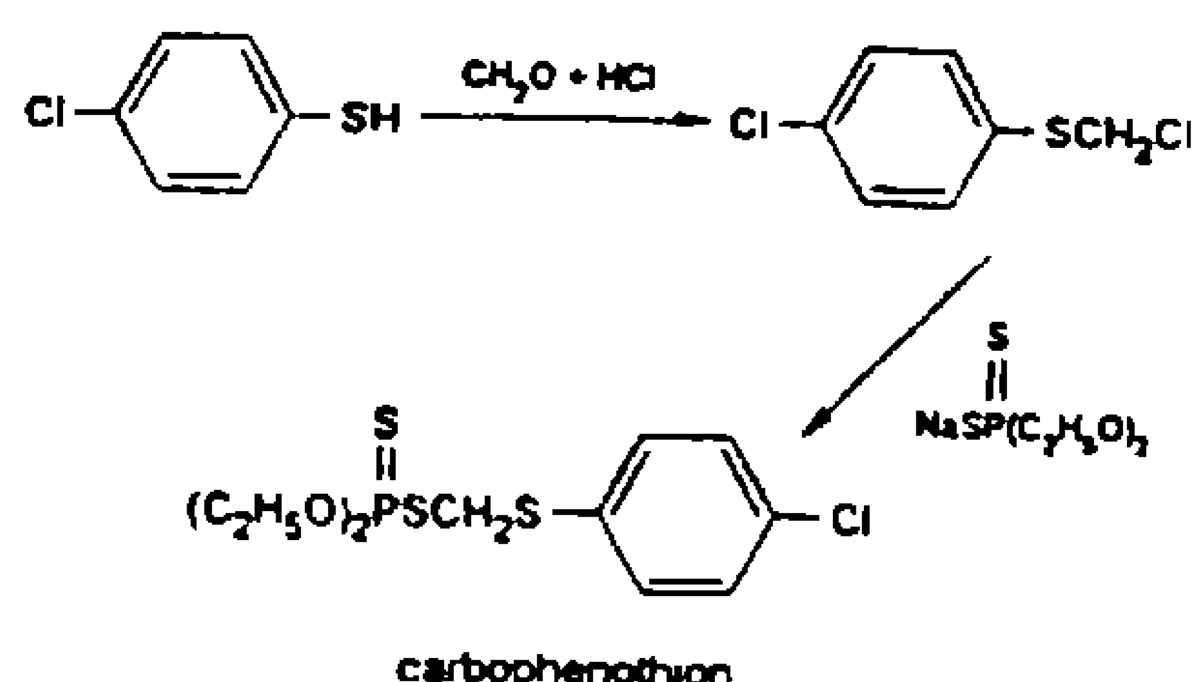
• لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتخليق الثيوميتون بتفاعل ٢–كلوروداي اثيل سلفيد مع الصوديوم–اوكسي–اوكسي–دايميثيل فوسفورودايثوات



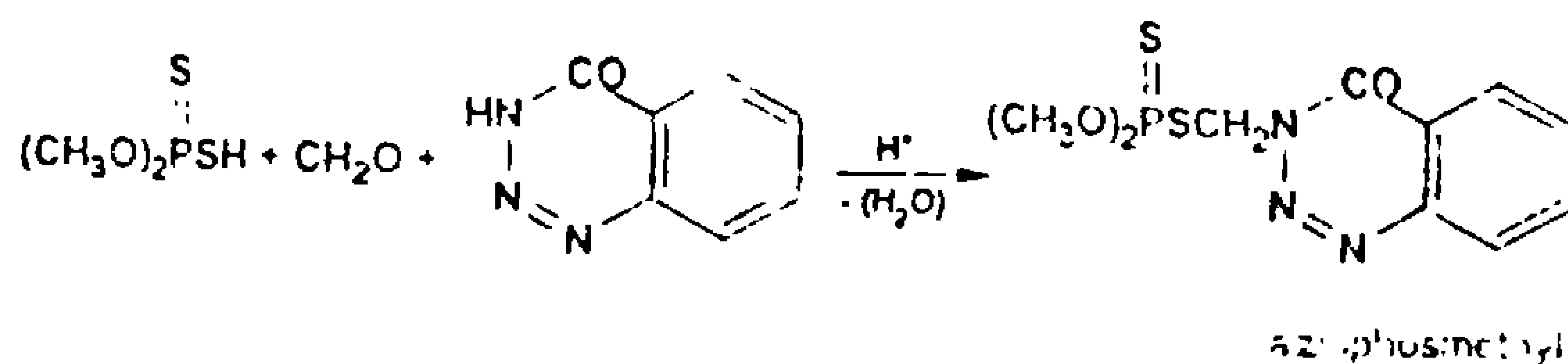
* لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتحضير acethion بتفاعل صوديوم-اوكسي-اوكسي-داي اثيل فوسفوروثيوات مع ايثيل كلوروواسيتات في وسط مائي علي درجة حرارة ٦٠-٧٠°م.



* لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتحضير كاربوفينوثيون من كبريتيد كلوروميثيل-بارا-كلوروفينول الذي يخلق بواسطة المثلة الكلورينية للبارا- كلوروثيوفينول مع الفورمالدهيد وحامض الايدروكلوريك.

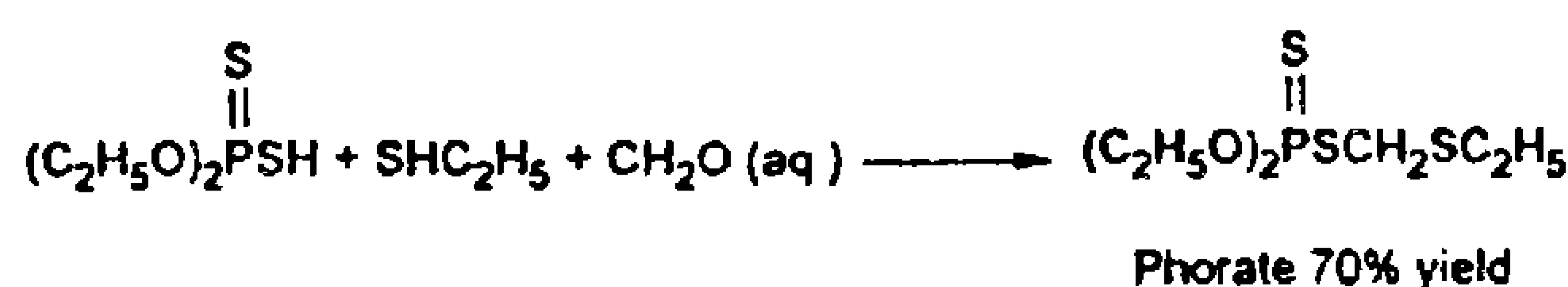


* لقد قام فست وشميدت (١٩٧٠) بتحضير الازينوفوسفميثيل بتفاعل دايمثيل فوسفوروداي‌ثوات مع البنزازيميد والفورمالدهيد.



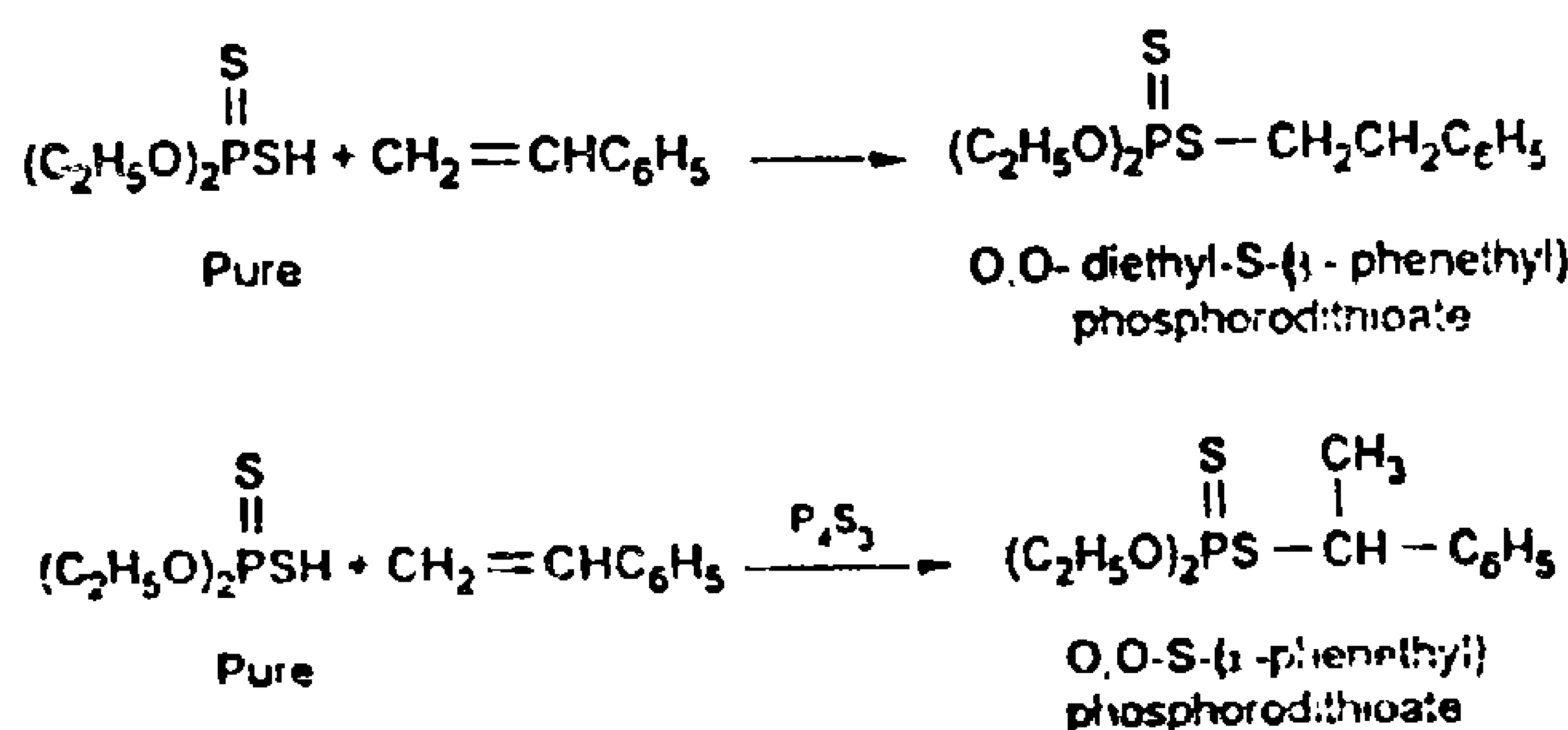
- **اضافة اوكسي-اوكسي -داي الكيل فوسفوروداي‌ثيوات الي الالدهيدات**

- لقد قام كلارك واخرون (١٩٥٥) بتحضير الفورات بتفاعل داي اثيل فوسفورو دايثوات مع الاثيل ميركابتان والفورمالدهيد علي درجة حرارة الغرفة بدون فعل الوسيط هيدروكسي ميثيل فوسفورودايثوات.

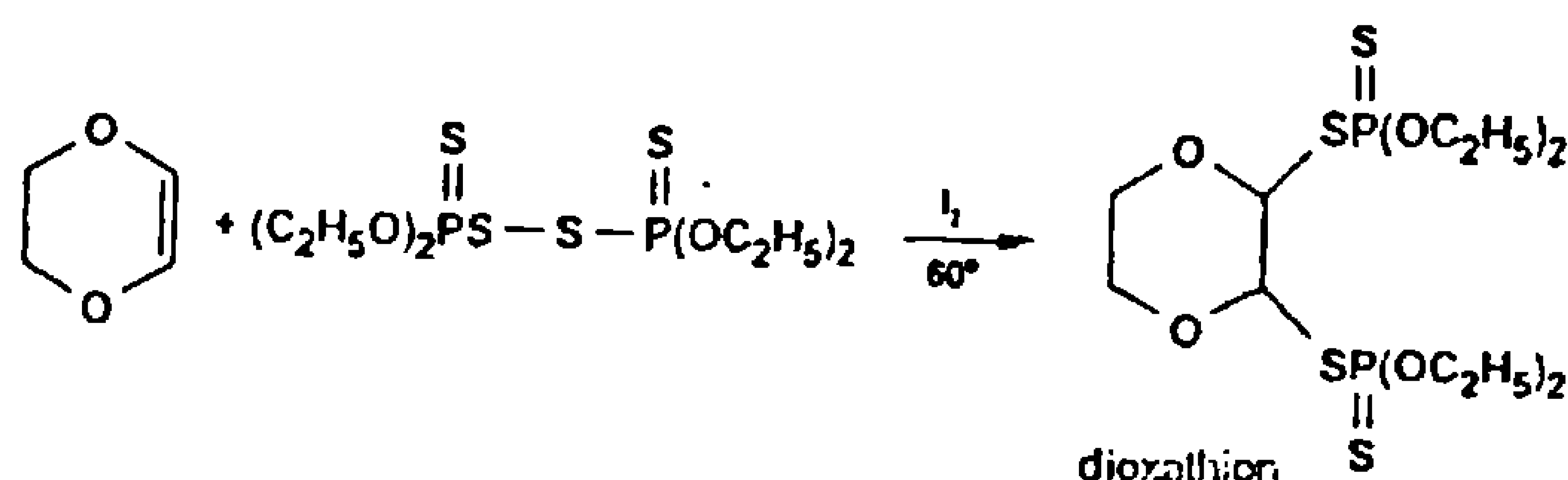


- **اضافة اوكسي-اوكسي-داي الكيل فوسفورودايثوات الي الاوليفينات**

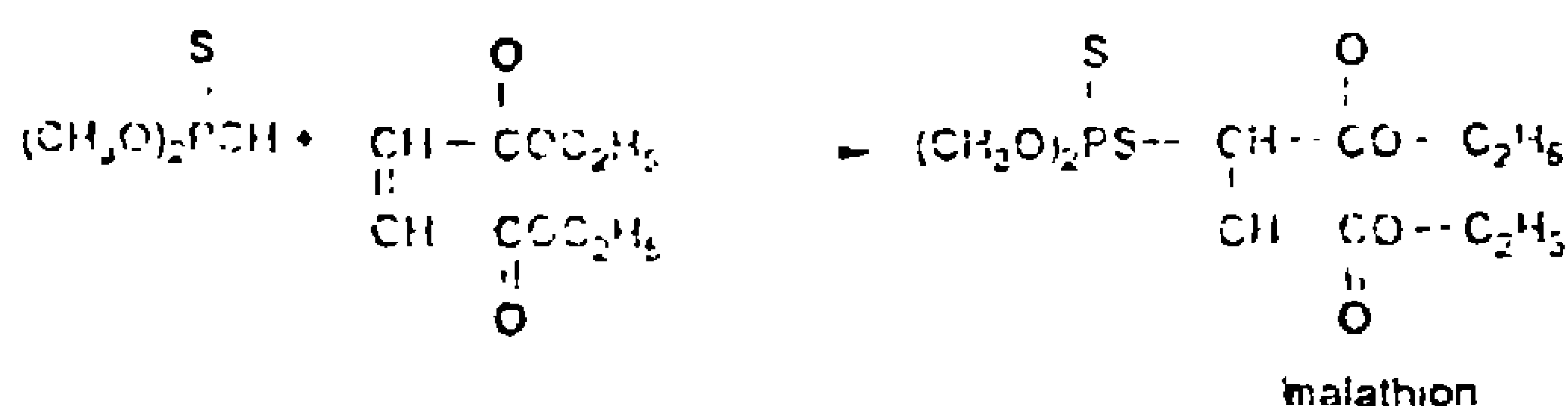
- لقد قام Bacon and Lesuer (١٩٥٤) بتحضير اوكسي-اوكسي-داي اثيل-s-(بنتا-فينيثيل) فوسفوروداثيوات بتفاعل المركب النقي اوكسي-اوكسي-داي هيدروجين فوسفورودايثوات مع ستيرين اما الداثيوات الخام او النقي يتفاعل مع كمية صغيرة من كبريتيد الفوسفور فانة ينتج استر الالفا-فينيل.



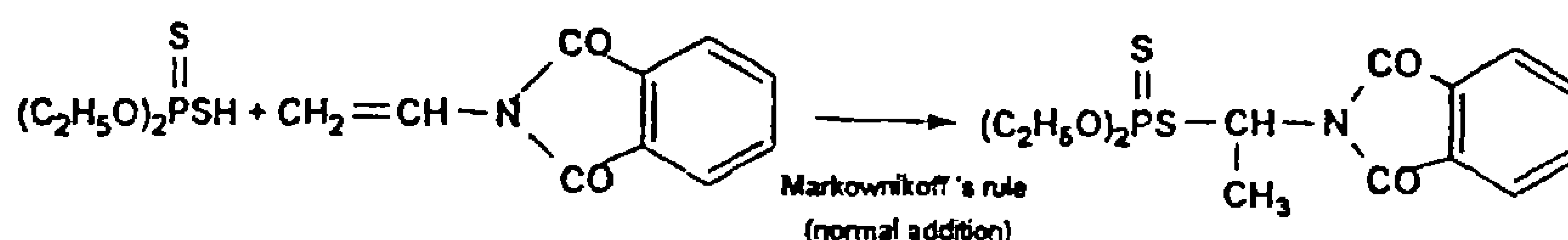
- لقد قام ديريفلي واخرون (١٩٥٩) بتحضير dioxathion بتفاعل بيس (داي ايزوكسي فوسفينوثيويك) داي سلفيد مع البارا-ديوكسين. يجري التفاعل في وجود اليود كعامل مساعد. يمكن ان يجهز كذلك بتفاعل ٢و٣-دايكلورو-بارا-ديوكسين مع اوكسيداوكسي-داي اثيل فوسفورو داثيويك اسيد. نواتج التفاعلين تحتوي علي مخلوط من مشابهات سيس وترانس وفي الغالب بنسبة ٢ : ٣.



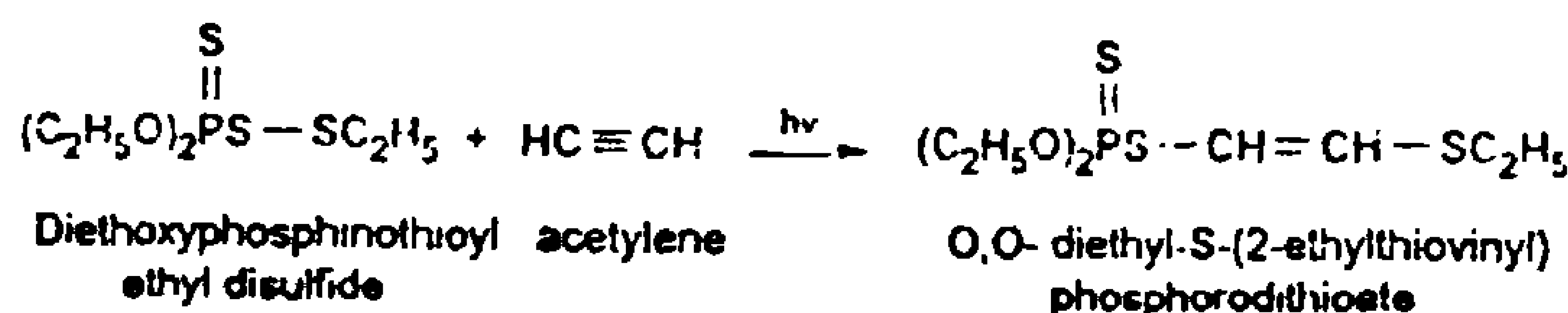
- لقد وجد شرادار (١٩٦٣) ان المالاثيون ينتج باضافة اكسي-اوكسي-دايميثيل هيدروجين فوسفوروداثيوات الي داي ايثيل ماليت. يساعد هذا التفاعل باضافة كمية قليلة من القاعدة.



- قام Oswald (١٩٧٠) بتحضير s- (الفا-فثاليميدو اثيل) فوسفوروداثيوات بتفاعل اوكسي-اوكسي-داي ايثيل هيدروجين فوسفوروداثيوات مع ن-فينيل فثاليميد.

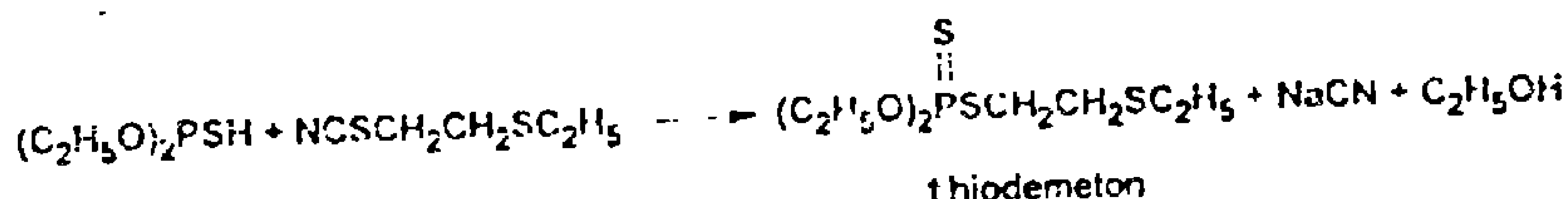


- قام Oswald and lesser (١٩٧١) بتجهيز اوكسي-اوكسي-داي ايثيل -كب (٢-اثيل ثيوفينيل) فوسفوروداثيوات بتفاعل داي ايزوكسي فوسفيت وثيويل داي سلفيد مع الاستيلين بواسطة التشعيع مع الاشعة فوق البنفسجية.

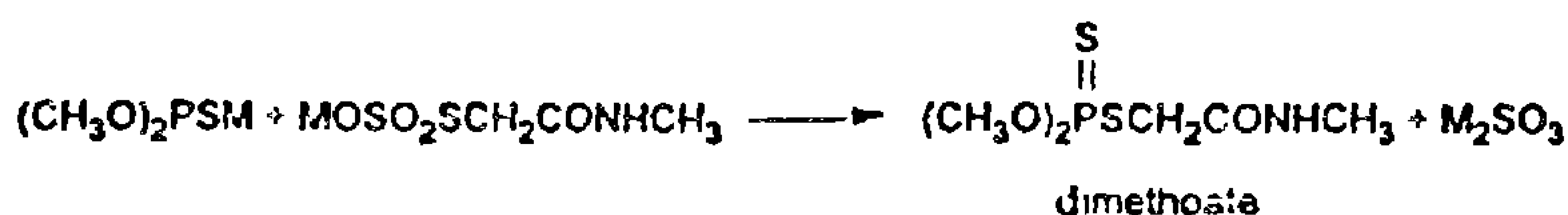


• تكوين الرابطة فوسفور-كبريت **Formation of P-S bond**

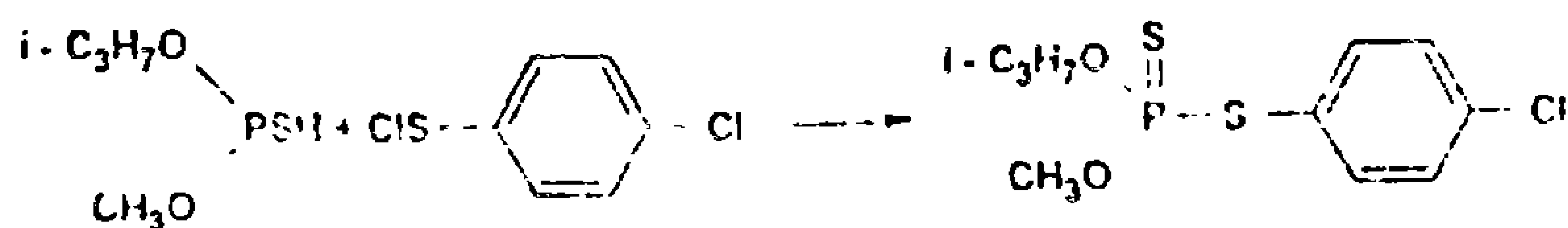
- قام شرادار (١٩٦٣) بتجهيز ثيوديميتون بتفاعل اثيل ثيواثيل ثيوسيانات مع داي اثيل فوسفوروثيوات.



- لقد قام فيست وشميدت (١٩٧٠) بتخليق دايمثوات بتفاعل أ-أ-دايميثيل فوسفورو ثيوات مع ميتيل كرباموبل ميثيل ثيوسلفات مع اقتراح ان تكون M ايون معدني او ايون امونيوم.

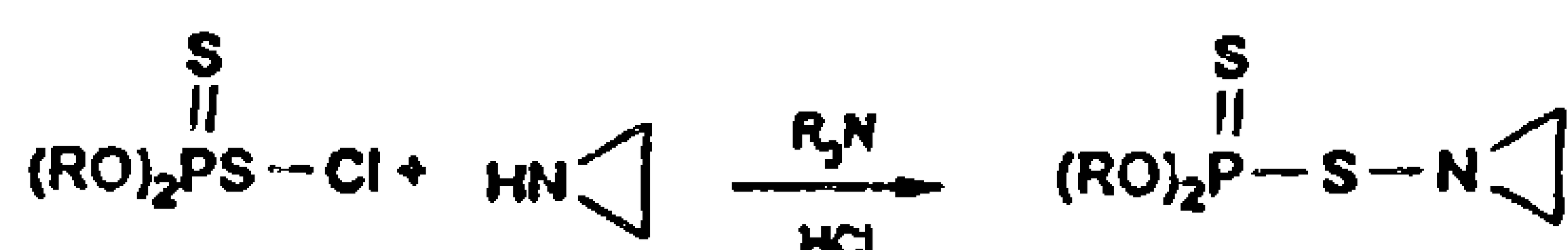


- قام شرادار ومعاونوه (١٩٧١) بتخليق أ-أ-داي الكيل -كب-فينيل فوسفورو ثيوات (S- arylesters) بتفاعل سلفينيل كلوريد مع داي الكيل فوسفورو ثيويت. هذا التفاعل استخدم لتكوين الرابطة فوسفور-كبريت.



* تكوين الرابطة كب-x **Fomation of S-X bond**

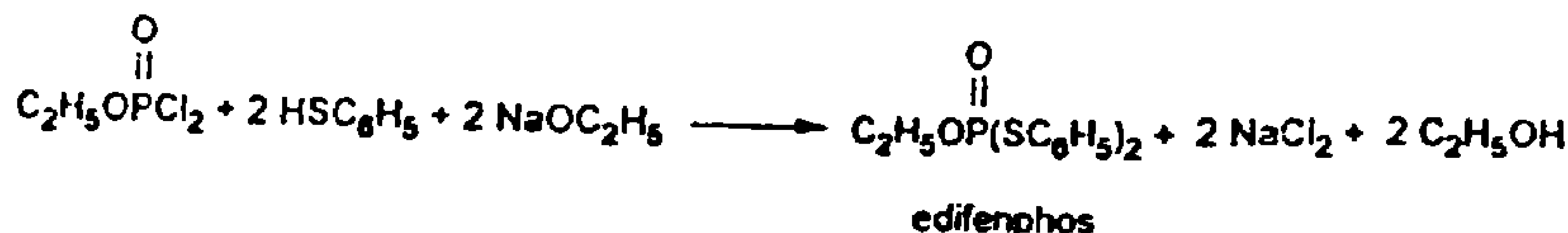
- لقد قام Almasi واخرون (١٩٧١) بتحضير أوأ-داي الكيل-كب-ازيريدنيل فوسفورودايثوات بتفاعل كب-كلوروفوسفورودايثوات مع الازيريدين.



** مركبات الفوسفوروثيولات Phosphorothiolates

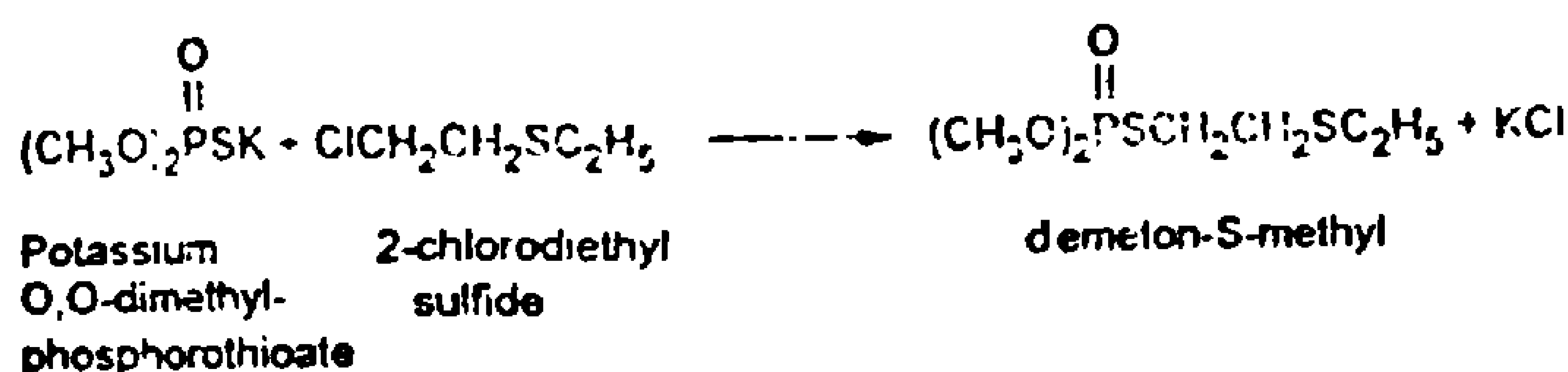
• تفاعل داي الكيل فوسفوروكلوريدات مع الميركابتانات

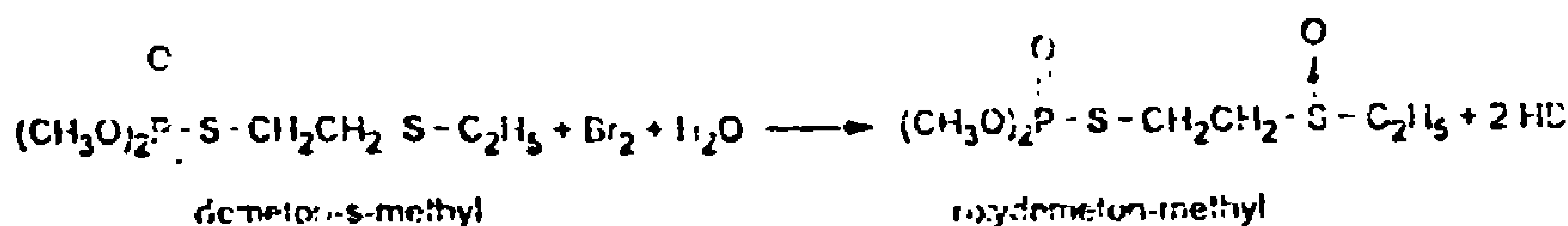
لقد قام شرادار ومعاونوه بتخليق edifenphos (هينوزان Hinosan) من اثيل فوسفوروداي كلوريدات والثيوفينول بفعل صوديوم اثيوكسيد في البنزين علي درجة ١٠-١٥°م.

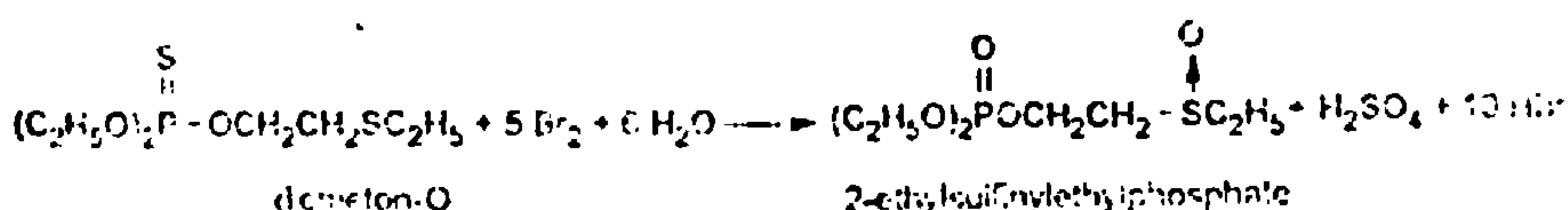


• الكلة أ-أ-داي الكيل فوسفوروثيوات

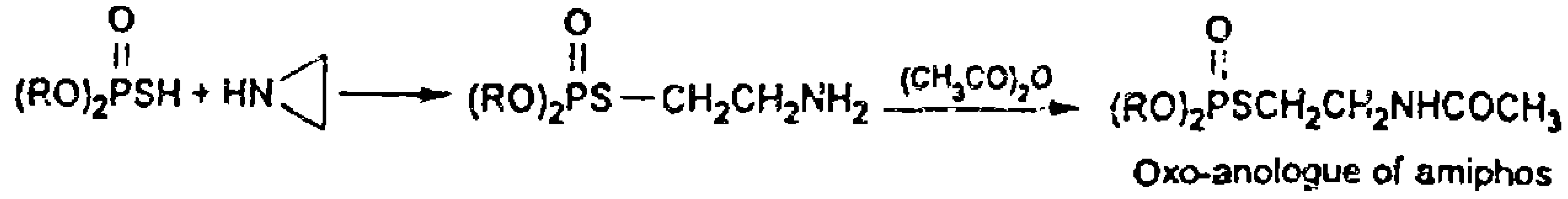
لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتجهيز ديميتون-كب-ميثيل بتفاعل البوتاسيوم أ-أ-داي ميثيل فوسفوروثيوات مع ٢-كلوروداي اثيل سلفيد. لقد تم تجهيز مشتق السلفوكسيد للديميتون-كب-ميثيل وهو اوكسي ديميتون-ميثيل بنفس الطريق باحلال السلفيد مع ٢-برومو داي اثيل سلفوكسيد. الطريقةالبديلة كانت اكسدة ديميتون-كب-ميثيل. اجريت الاكسدة بواسطة - ماء البرومين او فوق اكسيد الايدروجين. تحت هذه الظروف من التفاعل فان فوسفوروثيولات-كبريت كان غير حساس للاكسدة-ثيونو-كبريت كان اقل حساسية من السلفيد ولكنة يتاكسد مع زيادة من البرومين. لذلك فان ديميتون-أ يعطي ٢-اثيل سلفينيل اثيل فوسفات بالاكسدة مع البرومين.



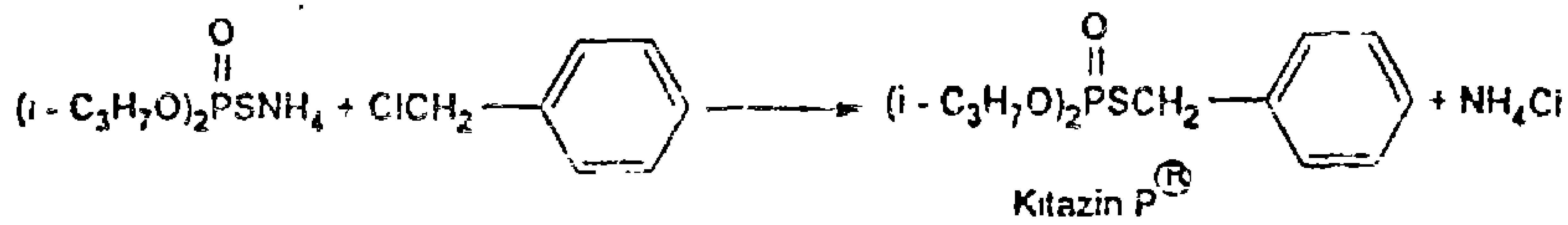




لقد قام kano ومعاونوه (١٩٦٨) بتجهيز مشتق الاكسدة للاميفوس من مركب كب (بيتا-امينواثيل) فوسفوروثيوات المؤستل الذي خلق بواسطة أ-أ-داي الكيل فوسفوروثيويك اسيد مع الازيريدين.

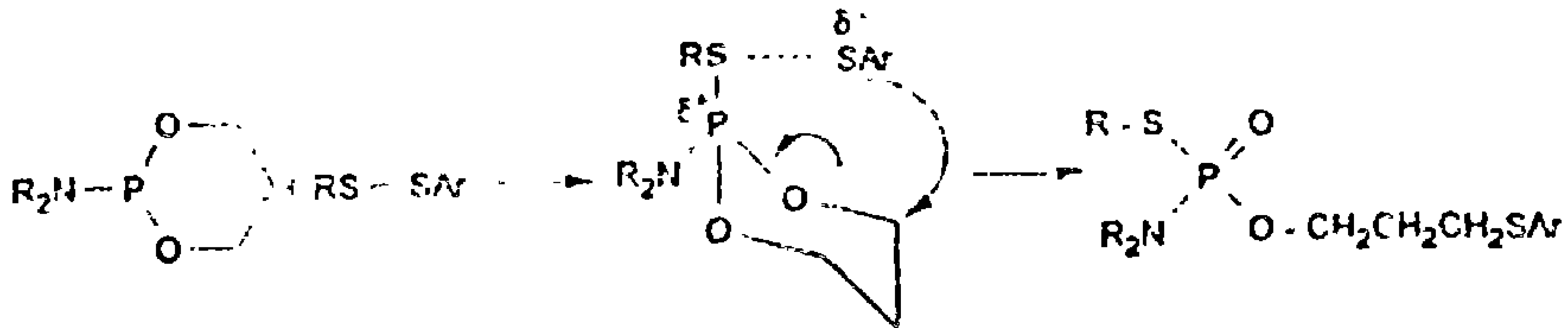


لقد قام kawada واخرون (١٩٧٠) بتجهيز الكيتازين بواسطة تفاعل امونيوم أ-أ-داي ايزوبروبيل فوسفوروثيوات مع البنزيل كلوريد.

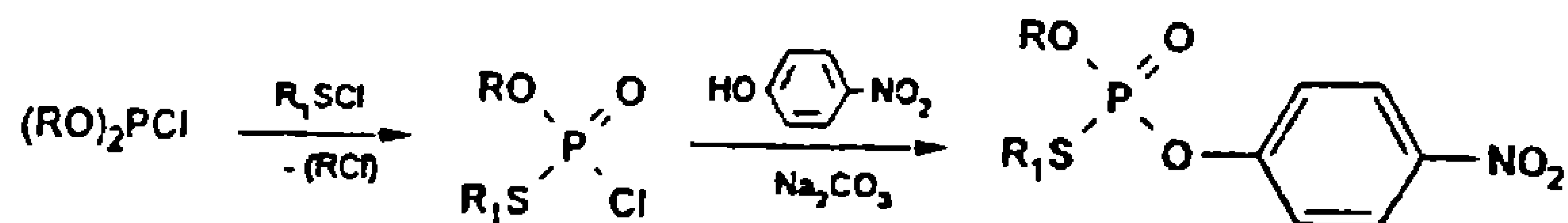


- **تفاعل الفوسفيت مع مركبات الكبريت**

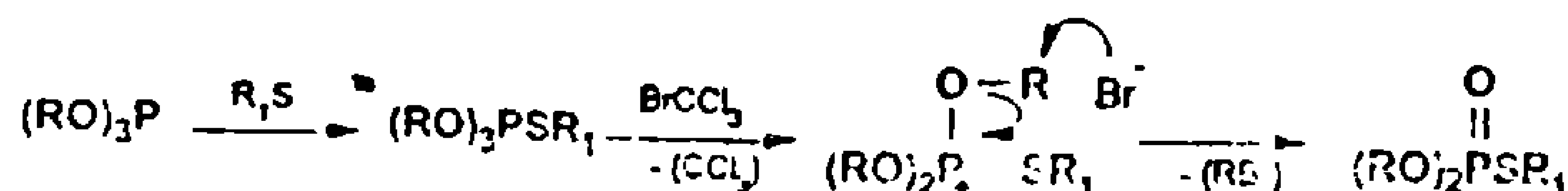
لقد قام Pilgram واخرون (١٩٦٤) بتجهيز كب-الكيل-أ-اريل ثيو الكيل فوسفورو اميدوثيولات بواسطة تفاعل أي الكيل اريل داي سلفيد مع الفوسفوراميد الحلقية.



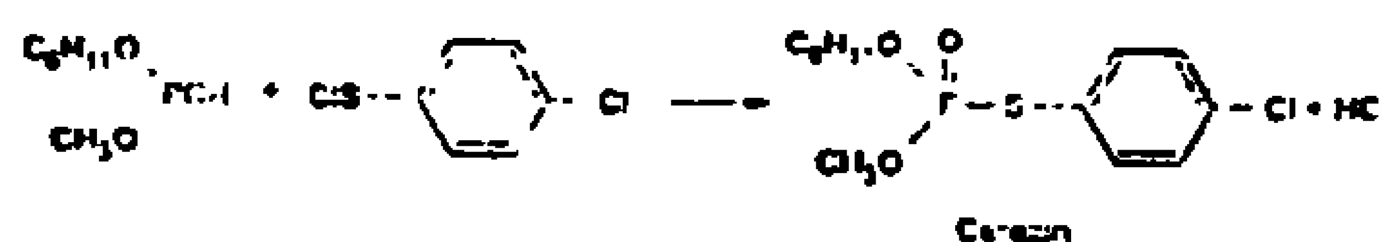
لقد قام Lippman (١٩٦٥) بتجهيز أ-كب-داي الكيل فوسفوروكلوريد وثيولات بتفاعل داي الكيل فوسفوروكلوريديت مع الكيل سلفينيل كلوريدات الذي يمكن ان يستخدم لتجهيز ثيولات تراي استرات.



لقد قام Murdock and Hopkins (١٩٦٨) بتخليق أ-أ-داي الكيل-كب-الكيل او اريل فوسفوروثيولات بتفاعل تراي الكيل فوسفيت مع الميركابتانات او الثيوفينولات في وجود بروموترايكلوروميثان.

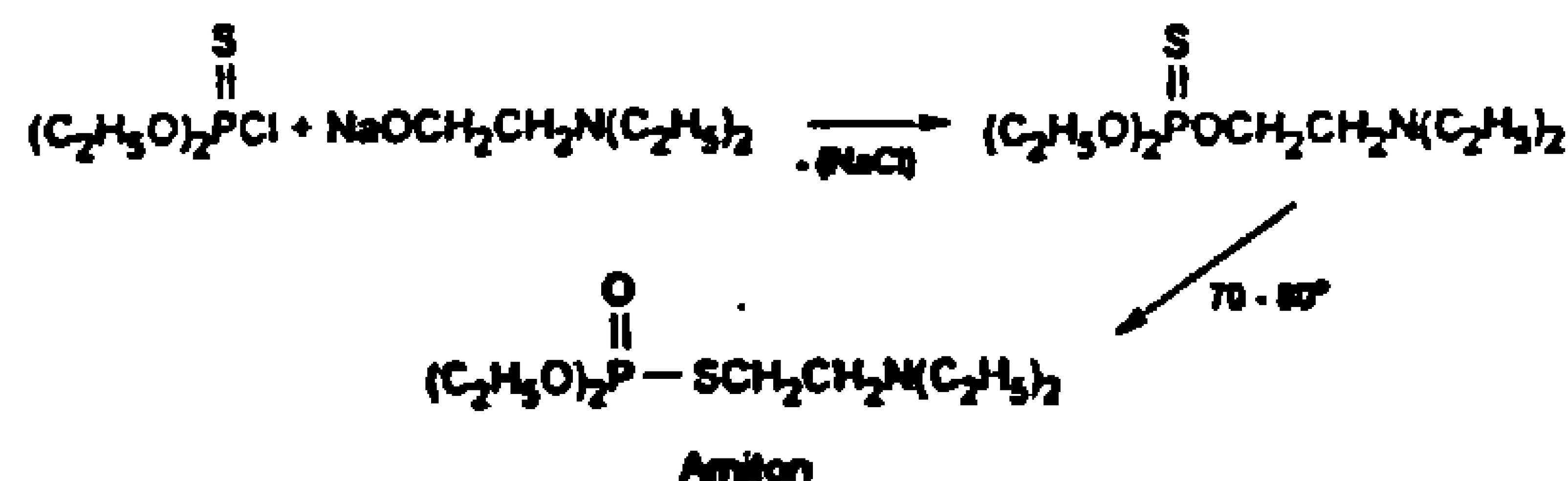


لقد قام Hoffman and Scheinpflug (١٩٧٠) بتجهيز Cerezin بتفاعل سلفينيل دايكلوريد مع داي الكيل فوسفيت.

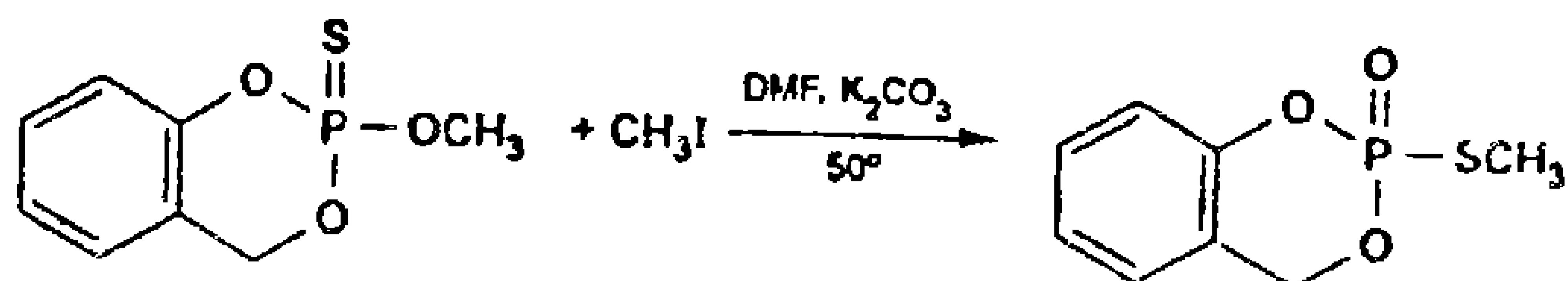


- اعادة ترتيب الثيونو-ثيولو للفوسفوروثيونات

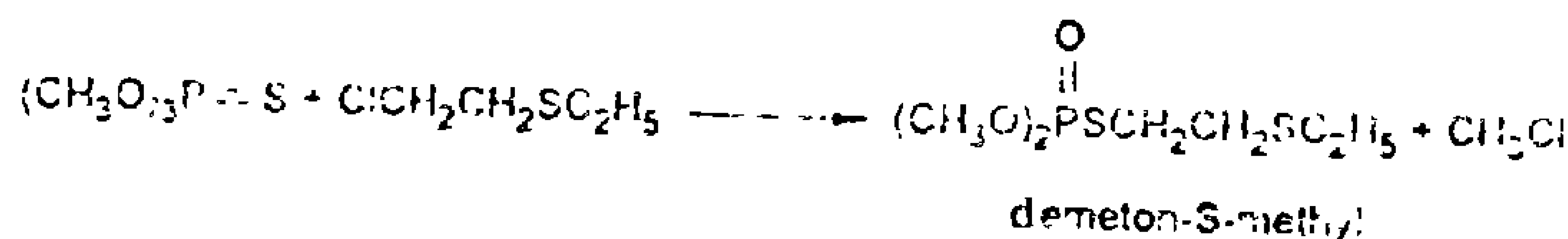
لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتجهيز Amiton بتسخين مشابة الثيونو الذي انتج من داي اثيل فوسفوروكلوريدوثيونات وصوديوم -٢(داي اثيل امينو) ايزوكسيد.



لقد وجد Eto واخرون (١٩٧١) ان الساليثيون يمكن ان يتحول الي مشابة الثيولات له بفعل ميثيل ايوديد في وجود دايميثيل فورماميد (DMF) وكربونات البوتاسيوم.

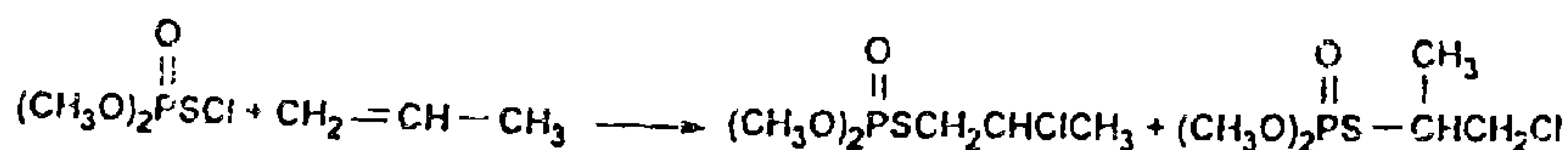


لقد قام Melnikov (١٩٧١) بتجهيز ديمتون-كب-ميثيل بتفاعل تراي ميثيل بتفاعل تراي ميثيل فوسفورثيونات مع بيتا-كلورو داي اثيل سلفيد بالتسخين لاعلي من ١٠٠°م.

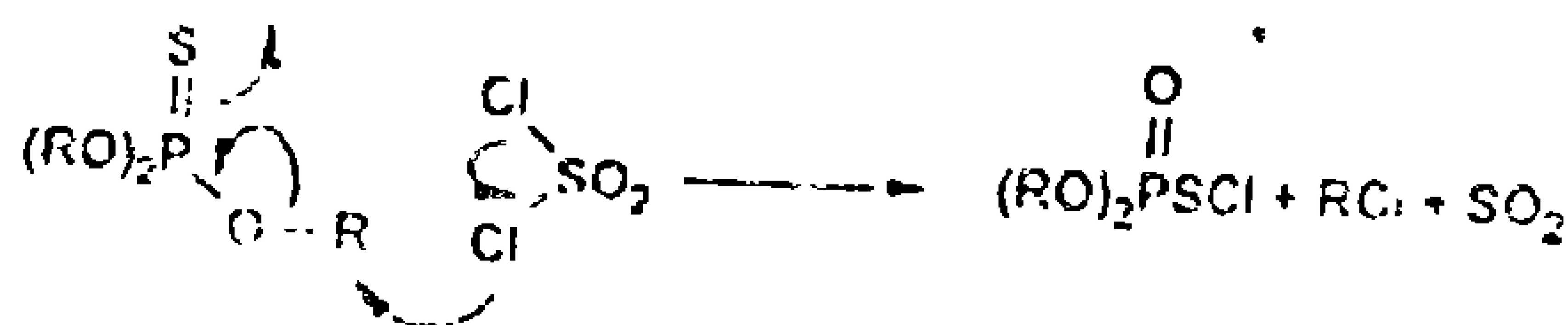


- **اضافة فوسفوريك سلفينيل كلوريدات الي الايدروكربونات غير المشبعة.**

لقد قام Mueller واخرون (١٩٦٦) بتجهيز ن-و-ايزوبروبيل فوسفورو ثيولات (١ : ١) باضافة داي ميثوكسي فوسفونيك سلفينيل كلوريد الي البروبين.



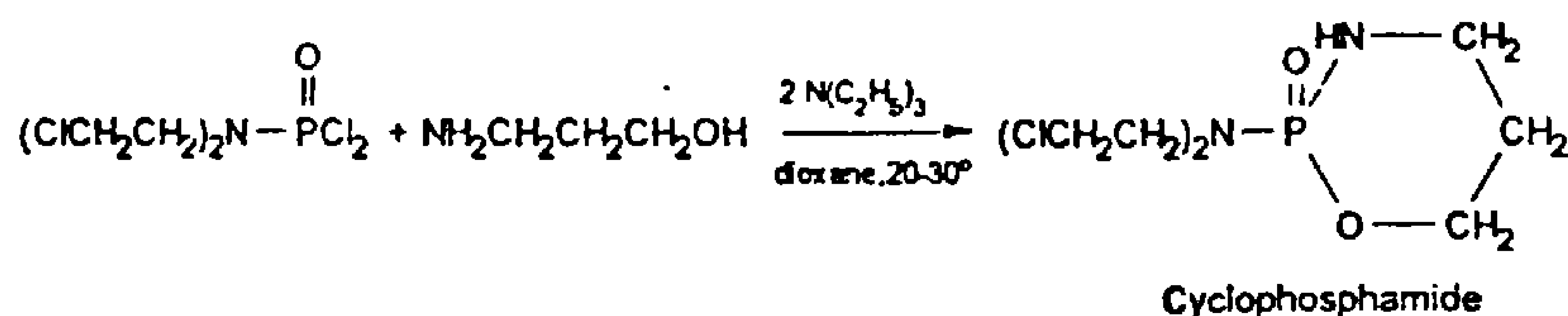
لقد قام Mueller واخرون (١٩٦٦) بتخليق بيس (الكوكسي) فوسفونيل سلفينيل كلوريد مع الكلورين او اكثر تفضيلا مع سلفوريل كلوريد.



** مشتقات حامض الفوسفور اميديك **phosphoramidic acid**

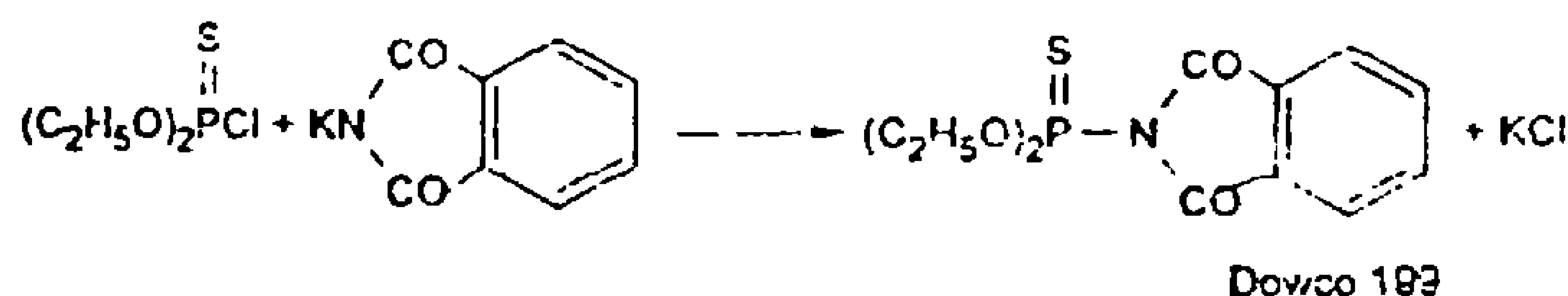
•تفاعل كلوريدات الفوسفور مع الامينات

لقد قام Arnold and Bourseaux (١٩٥٨) بتجهيز سيكلوفوسفاميد بتفاعل نون-بيس (بيتا-كلوروائيل) فوسفور اميديك دايكلوريد مع ٣-امينوبروبانول في وجود تراي اثيل امين كمستقبل لحامض الايدروكلوريك.

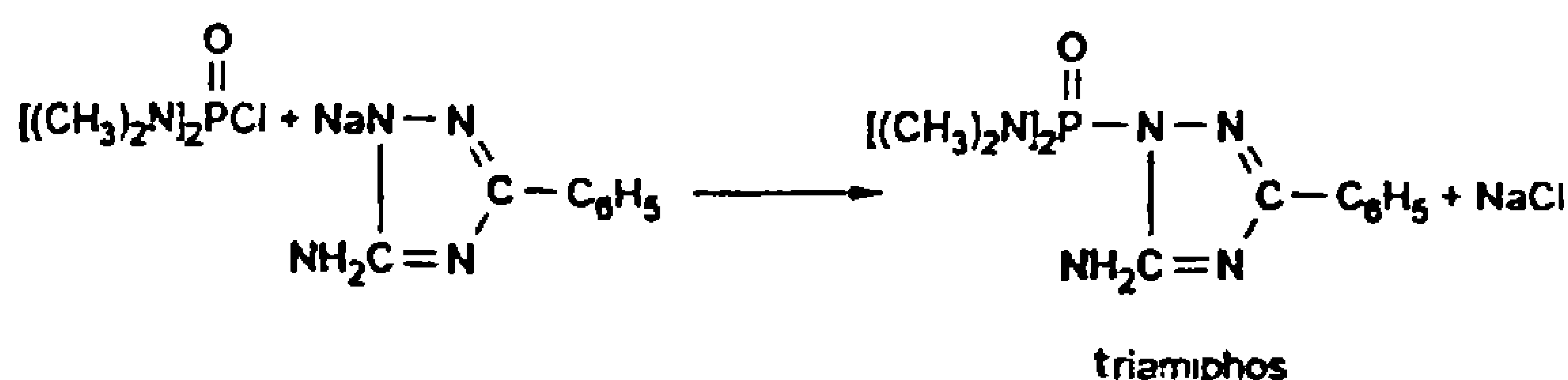


Cyclophosphamide

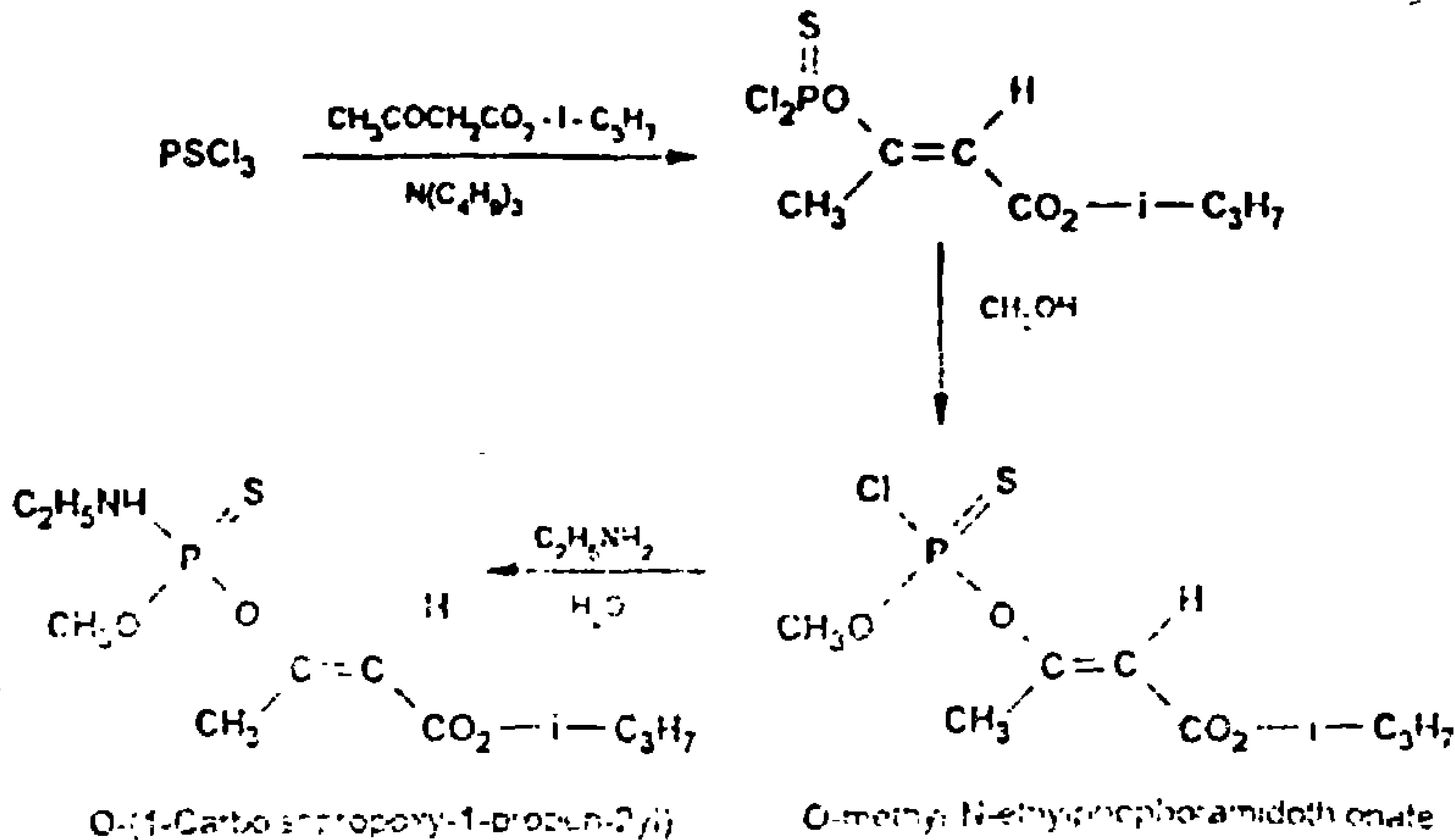
لقد قام احد الباحثين (١٩٦٧) بتجهيز Dowco 199 بتفاعل داي اثيل فوسفوريد اثيونات مع ملح البوتاسيوم للفثاليميد.


Dowco 199

لقد قام Schlor (١٩٧٠) بتحضير triamiphos (Wepsin) بتفاعل ملح الصوديوم للامينوفينيل ترايازول مع بيس (داي ميثيل امينو) فوسفوريك كلوريد.

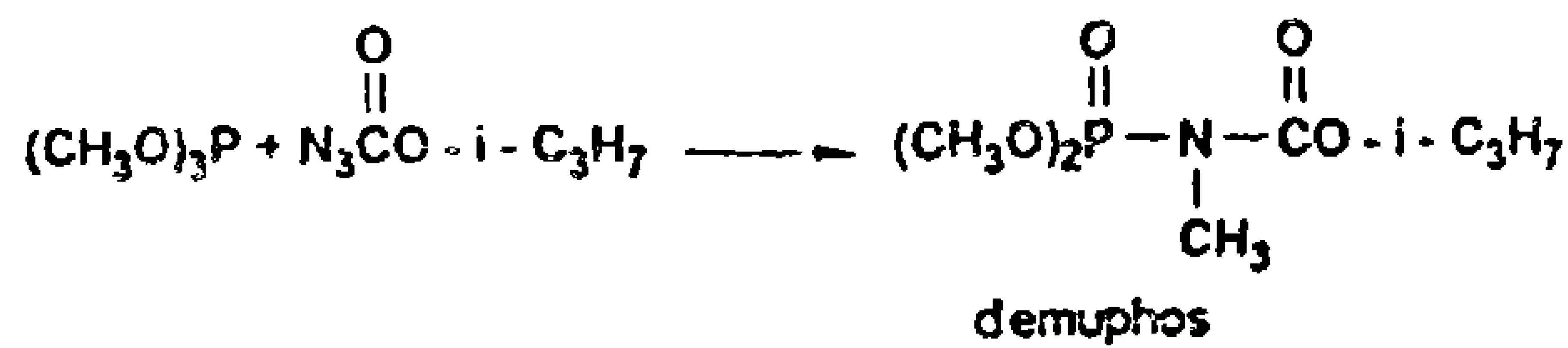

triamiphos

لقد قام Leber (١٩٧٢) بتجهيز أ-(١-كاربوايزوبروبوكسي-١-بروبين-٢-ايل) أ-ميثيل-ن-ايثيل فوسفور اميدوثيونات من ثيوكلوريد الفوسفور بواسطة تتابع التفاعل مع ايزوبروبيل اسيتو اسيتات متبوعا مع الميثانول.



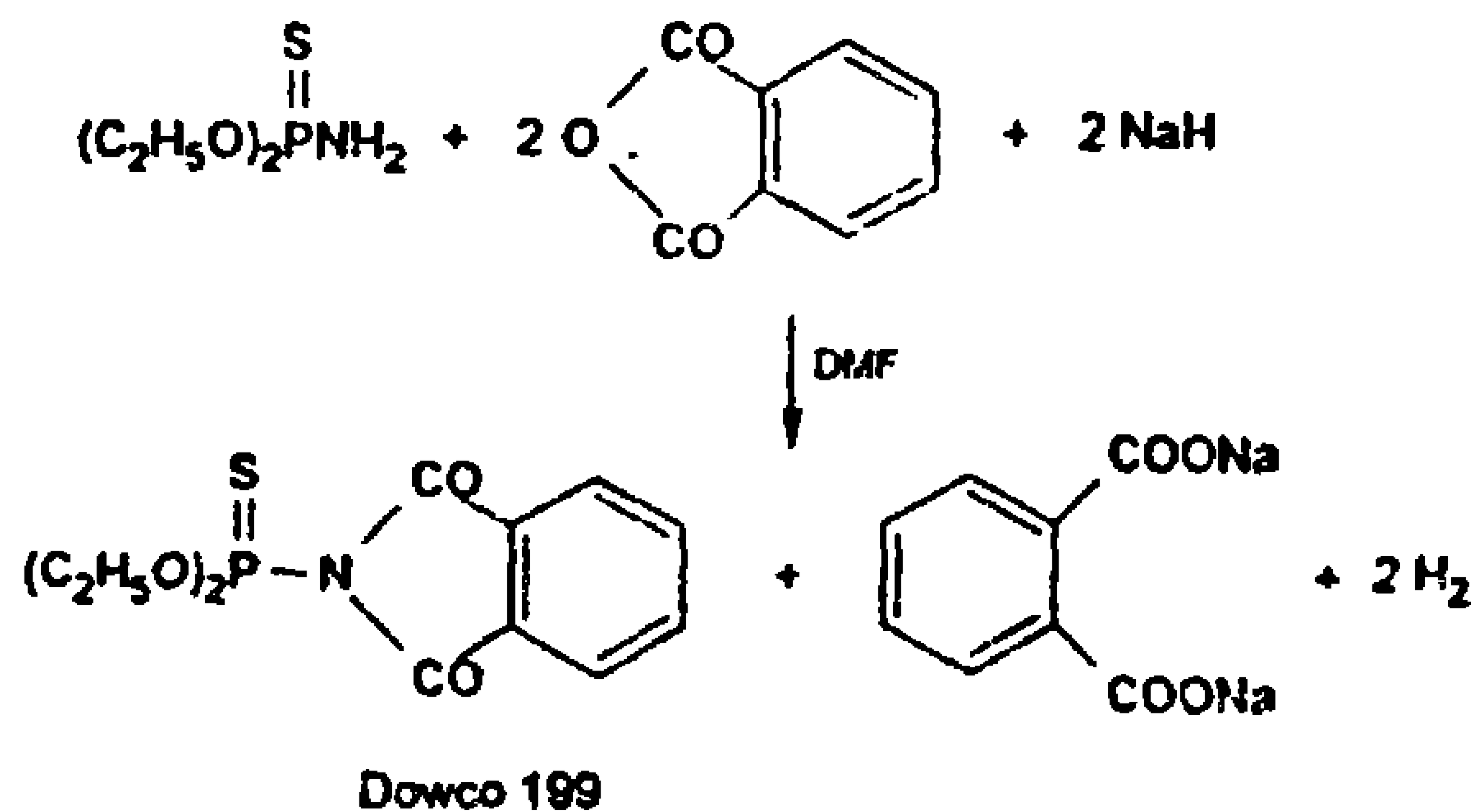
- **تفاعلات المركبات الفوسفورية ثلاثية التكافؤ مع مركبات النتروجين**

لقد قام Shokol and Derkach (١٩٦٨) بتحضير مبيد ديميوفوس بتفاعل التراي الكيل فوسفيت مع ازيروالكيل كربونات.

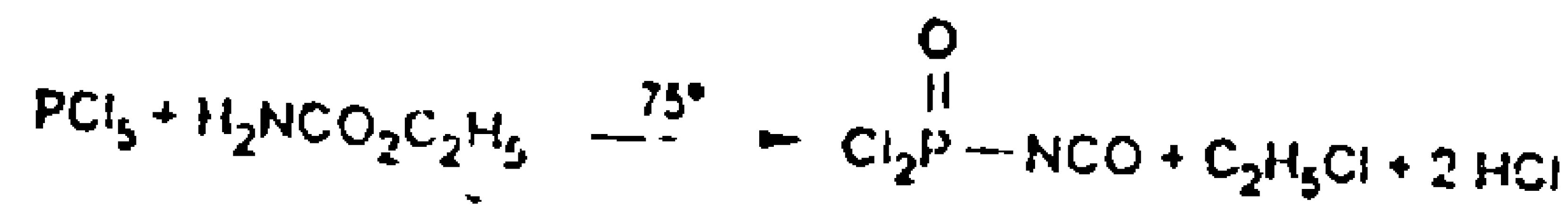


- **تحوير الفوسفور اميدات**

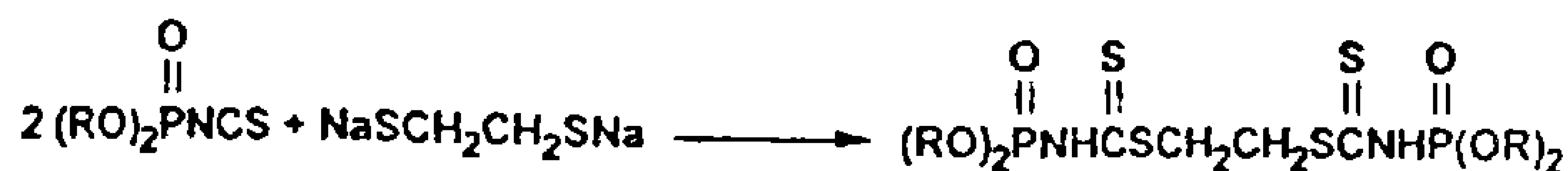
لقد قام نفس الباحثان (١٩٠٧) بتخليق ن-(داي ايزوكسي فوسفينوثيوريل) فثاليميد (Dowco- ١٩٩) من داي اثيل فوسفور اميدوثيونات وكلوريد الفثاليك او يفضل انهدريد الفثاليك.



لقد قام Reatz and Gruber (١٩٦٧) بتخليق ايزوسياناتو فوسفوريك دايكلوريد بتفاعل بنتا كلوريد الفوسفور مع الاثيل كربامات.

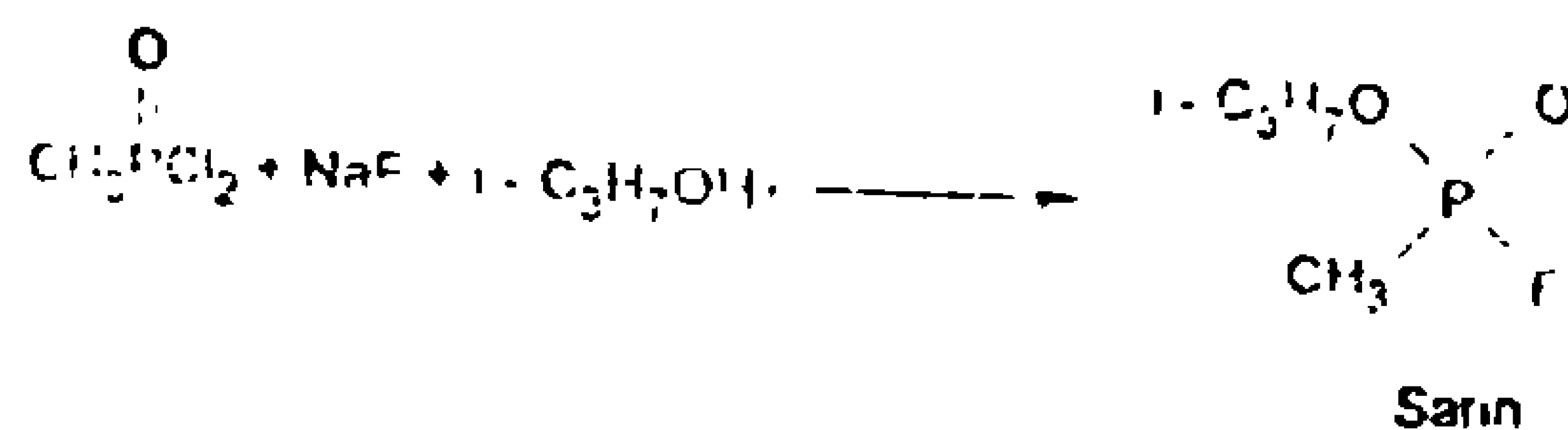


لقد قام Addor and Aliman (١٩٦٩) بتحضير ن-فوسفوريك داثيوكاربامات بتفاعل داي الكيل ايزوثيوسياناتو فوسفات مع صوديوم ثيولات.

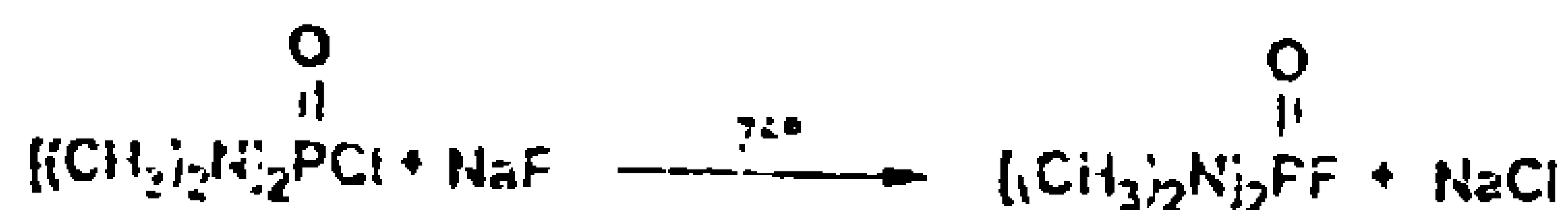


** مشتقات حامض فوسفوروفلوريديك

لقد اوضح Saunders (١٩٥٧) ان السارين Sarin تم تجهيزة بتفاعل ميثيل فوسفورو دايكلوريدات مع صوديوم فلوريد وايزوبروبانول.

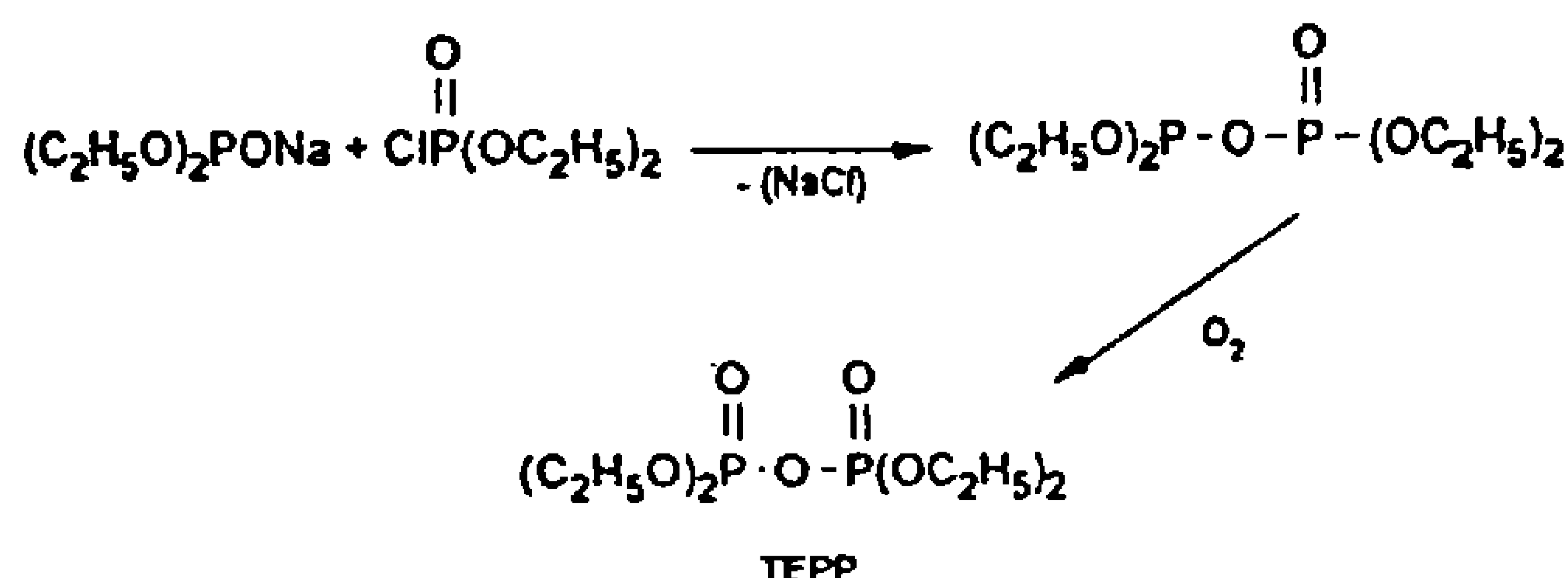


لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتحضير ديميفوكس Dimefox بتفاعل تترامیثيل فوسفورو داي اميديك مع فلوريد الصوديوم.

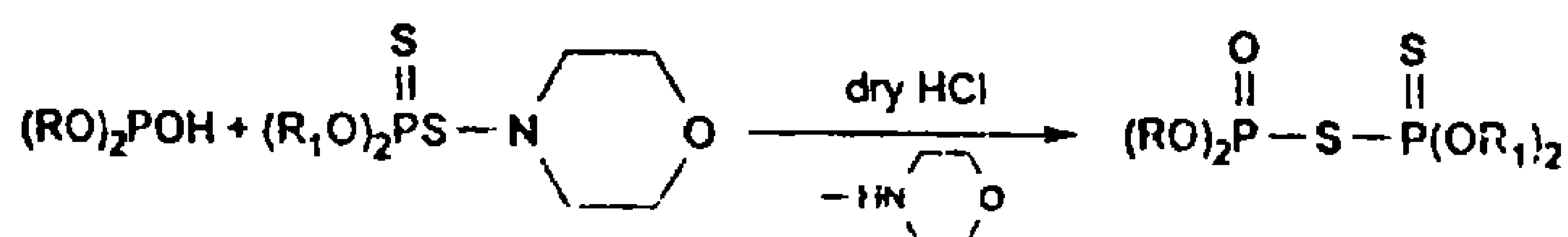


**** مشتقات حامض البيروفوسفوريك Pyrophosphoric acid**

لقد قام شرادار (١٩٦٣) بتخليق مركب TEPP بتفاعل داي اثيل صوديوم فوسفيت مع داي اثيل فوسفورو كلوريدات يتبعها اكسدة.



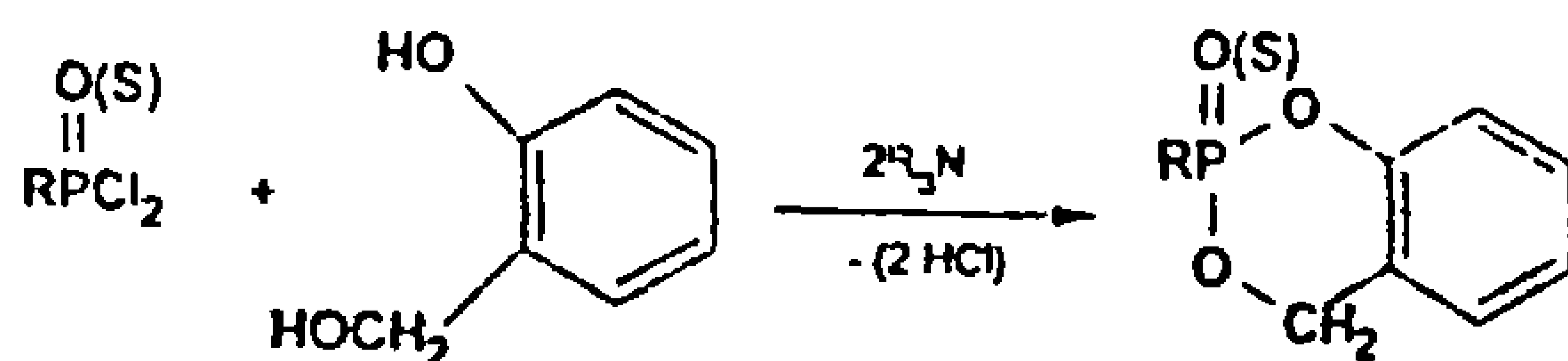
لقد قام Almasi and Paskucz بتخليق داي ثيوبيروفوسفات الاسترية بتفاعل داي الكيل فوسفيت مع أ-أ-داي الكيل-كب-مارفولينو داي ثيوفوسفات.



**** الفوسفونات Phosphonates:**

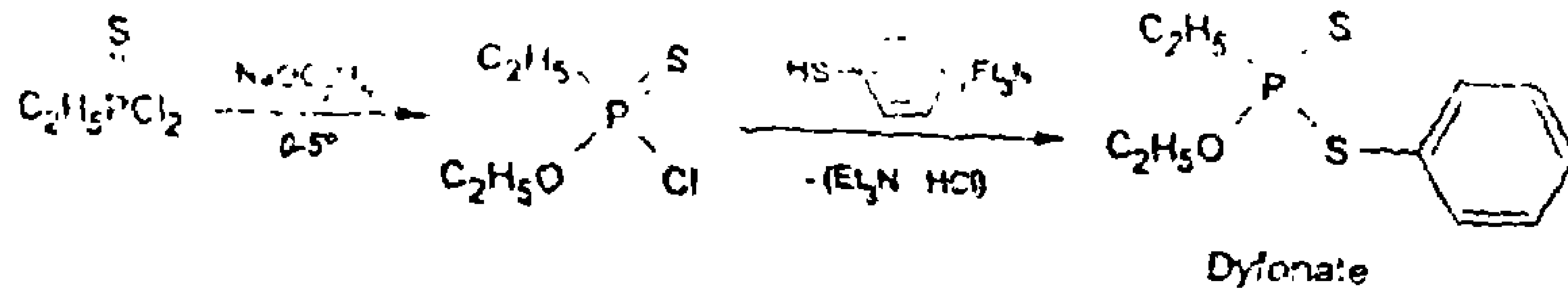
•تحفيز احماض لويس علي تفاعل الفوسفور ثلاثي الكلور

لقد قام Eto ومعاونوه (١٩٦٦) تحضير الفوسفونات الحلقية بتفاعل الكيل فوسفونيك دايكلوريد مع مركبات الداي هيدروكسي مثل الساليجينين في وجود الامينات الرباعية.



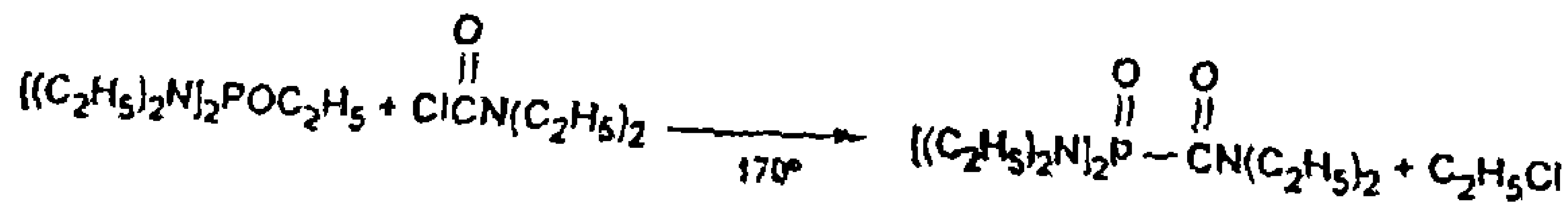
- **تفاعل ثلاثي كلوريد الفوسفور مع المركبات العضوية المعدنية**

لقد قام Menn and Szabo (١٩٦٥) بتحضير أ-اثيل-اريل اثيل فوسفونو دايثوات (Dyfonate) من أ-اثيل-اثيل فوسفونو كلوريدوثيوات والتي خلقت بواسطة تفاعل اثيل فوسفونوثيويك دايكلوريد مع اثيوكسيد الصوديوم.



- **تفاعل الفوسفيت مع هاليدات الالكيل**

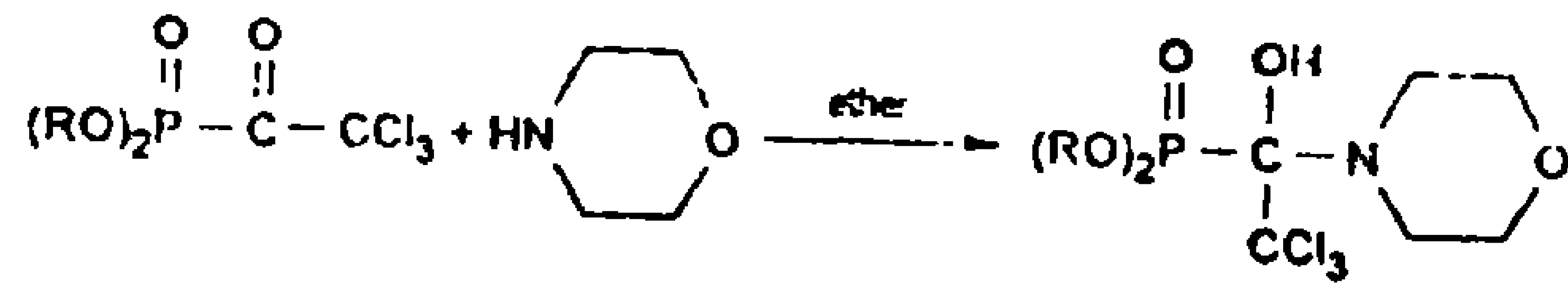
لقد قام Popoff (١٩٦٧) بتجهيز داي الكيل كرباموبل فوسفونيل داي اميدات بتفاعل داي الكيل كاربامويل كلوريدات مع الكيل فوسفورو داي اميدات



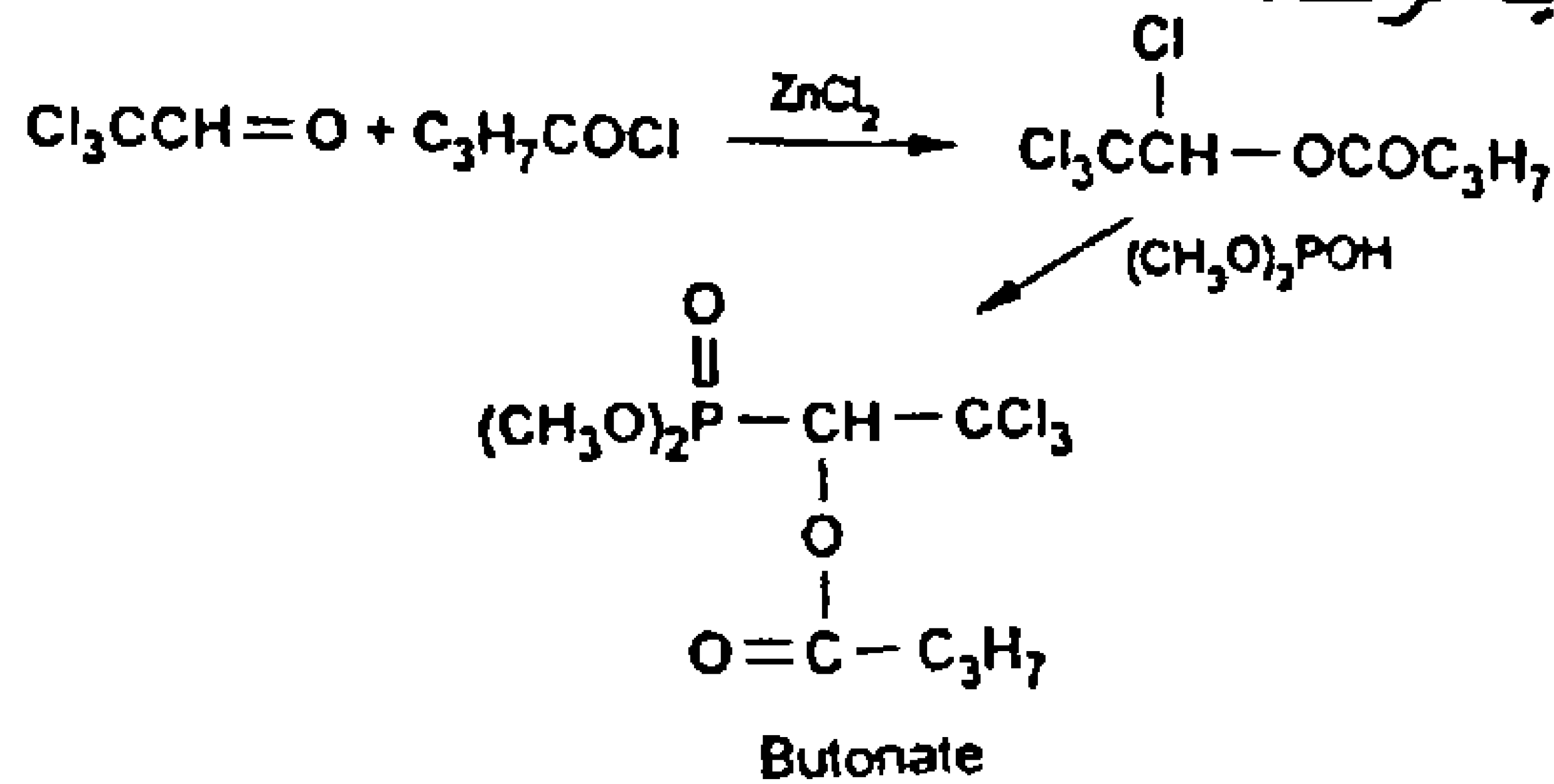
لقد قام Zarip-v واخرون (١٩٧٠) بتحضير داي اثيل ترايكلورو اسيتيل فوسفورنات بتفاعل ترايكلور اسيتيل كلوريد مع داي اثيل فوسفيت.



لقد قام Zaripov واخرون (١٩٧٠) بتحضير الفا-امينو كمشتقات للترايكلوروا سيتيل فوسفونيك اسيد بتفاعل داي الكيل ترايكلوروا سيتيل فوسفونات مع الامينات مثل المورفولين.

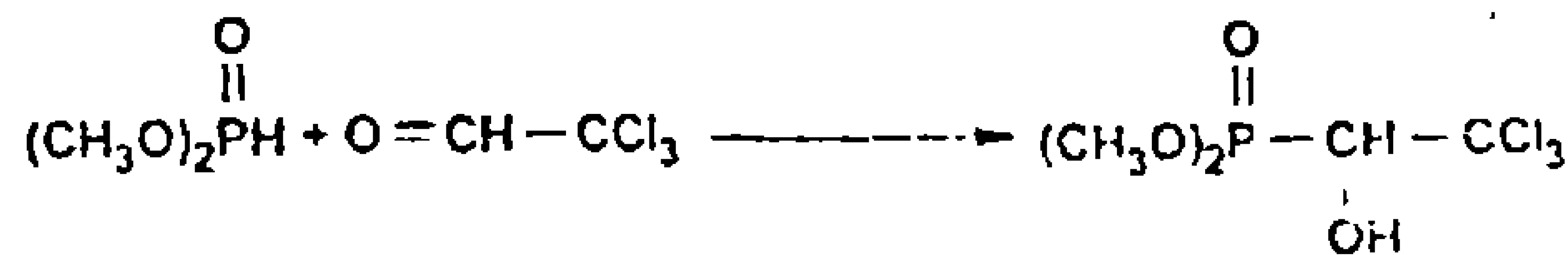


لقد قام Sitting (١٩٧١) بتخليق Butonate بتفاعل دايميثيل فوسفيت مع الفا-كلورو-بيتا-ترايكلوروايثيل-ن-بيوتيرات والذي كان يجهز من الكلورال والبيوتيريك كلوريد في وجود كلوريد الزنك.

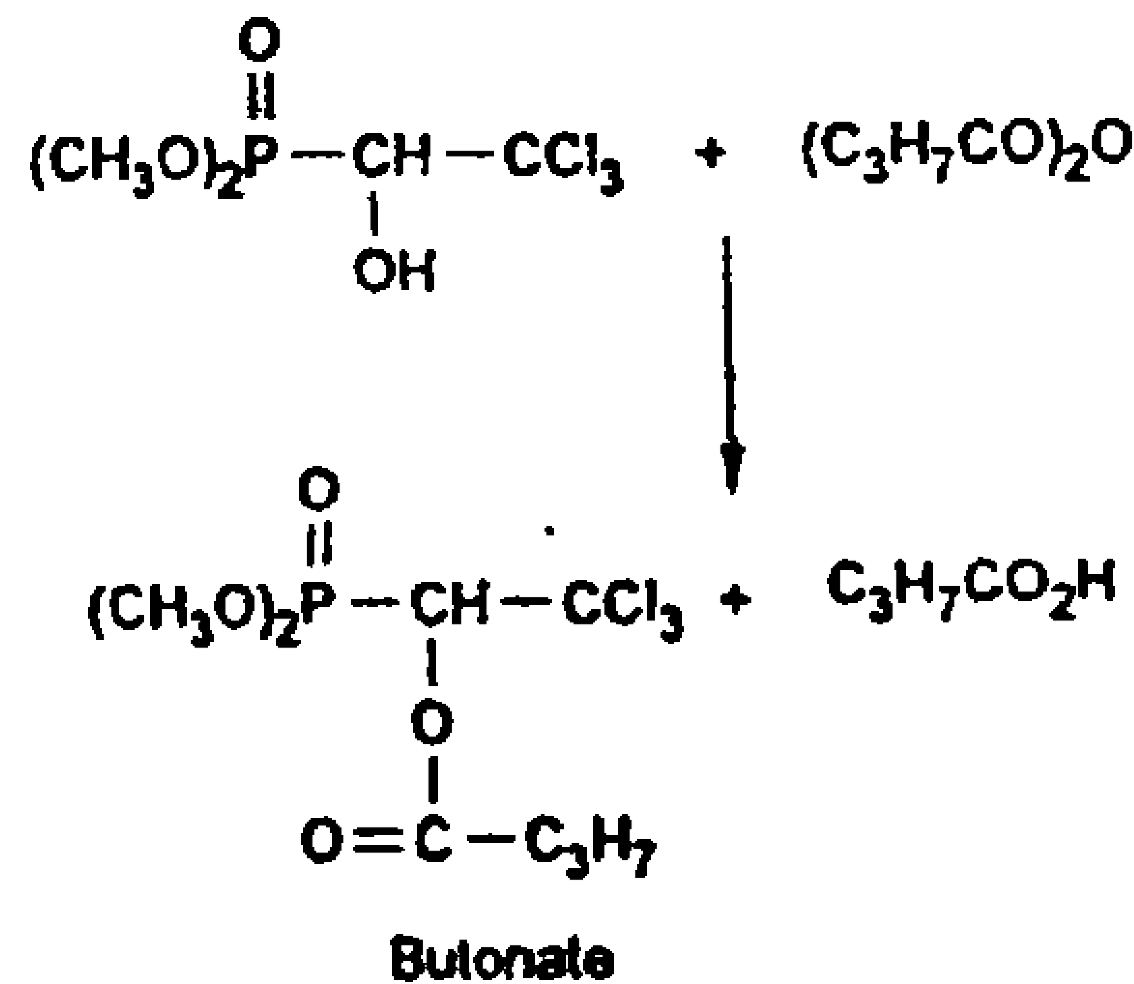


- **اضافة داي الكيل فوسفيت الي مركبات الكربونيل**

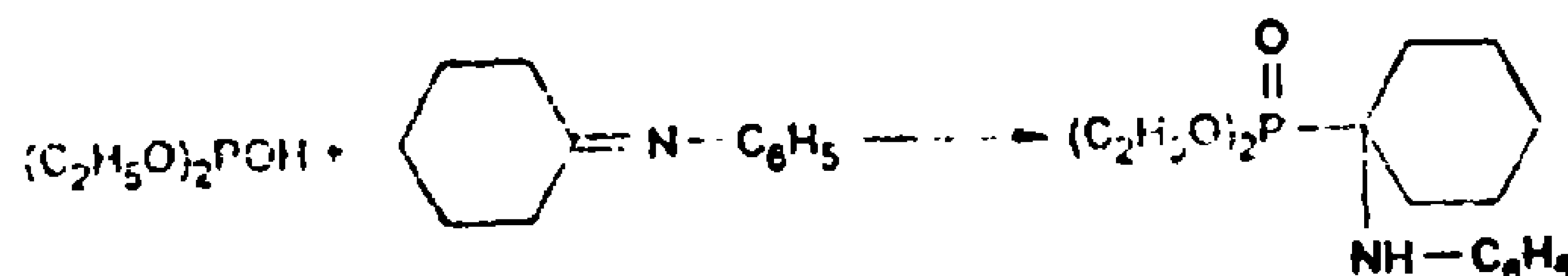
لقد قام Barthel واخرون (١٩٥٤) بتحضير الترايكلوروفون بتفاعل دايميثيل فوسفيت مع الكلورال.



لقد قام Arthur and Casida (١٩٥٨) بتحضير Butonate بواسطة اسللة لمجموعة هيدروكسي ترايكلوروفون مع الاسيل انهيدريد او الهاليد.

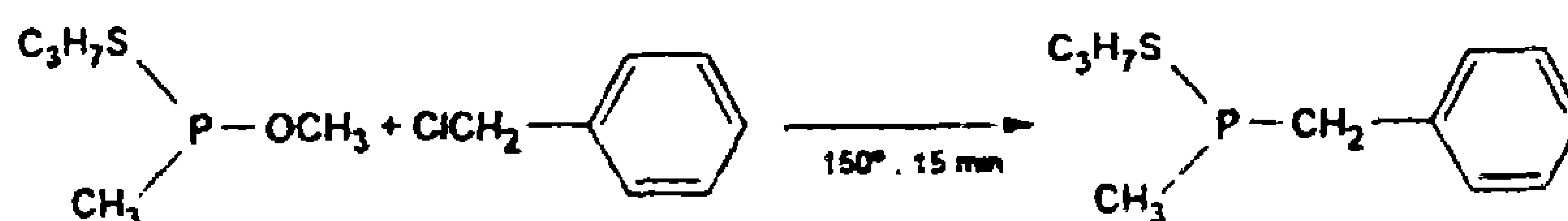


لقد قام Guenther and Loettge (١٩٧١) بتحضير داي الكيل (١-امينو سيكلو هكسيل) فوسفونات بتفاعل داي اثيل فوسفيت مع ن-سيكلو هيكسيل انيدين انيلين.

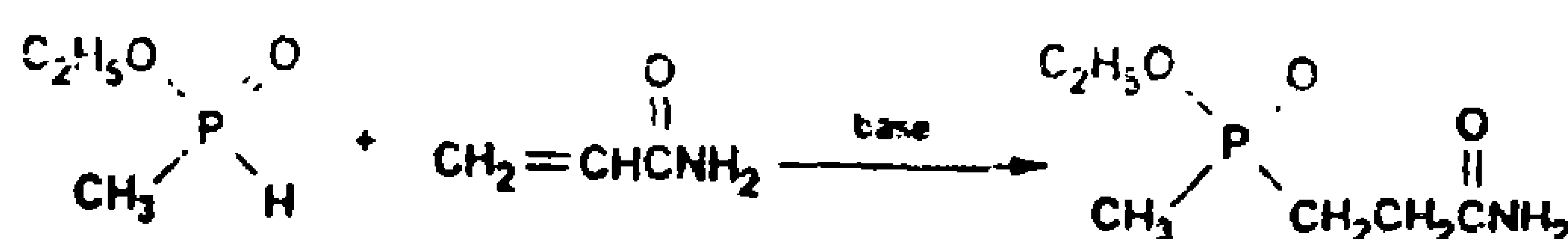


** الفوسفينات **Phosphinates**

لقد قام Melton (١٩٦٨) بتحضير كب-بروبيل بنزيل ميثيل فوسفينوثيوات بتفاعل أ-ميثيل-كب-بروبيل ميثيل فوسفونيت مع البنزيل كلوريد.



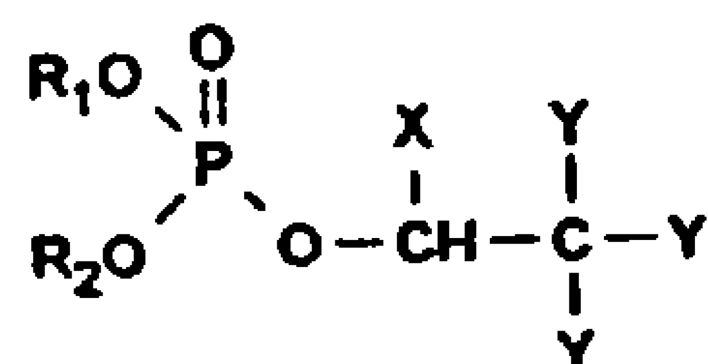
لقد قام Beermann and Reuter (١٩٧١) بتحضير الكيل (٢-كرباموبل اثيل) ميثيل فوسفونات بتفاعل الاثيل ميثيل فوسفونيت مع البروبينين اميد.



☒ التراكيب الجديدة للمبيدات الفوسفورية العضوية

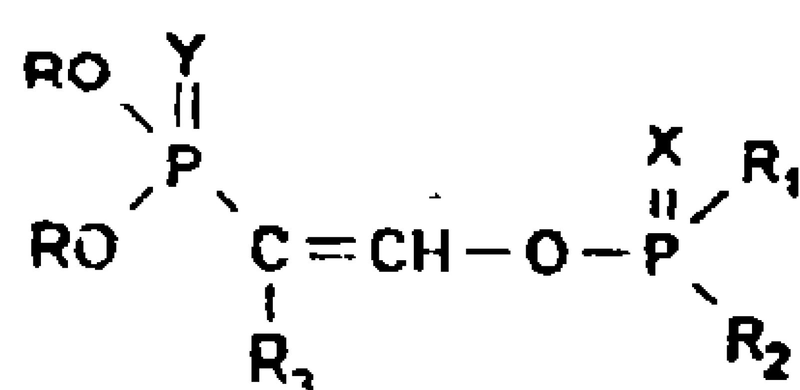
** مركبات الثيو والداي ثيو **Thio and dithio compounds**

لقد قدم Saito ومعاونوه (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-كب-داي (الكيل-أ-هالو الكيل-فوسفوروثيوات.



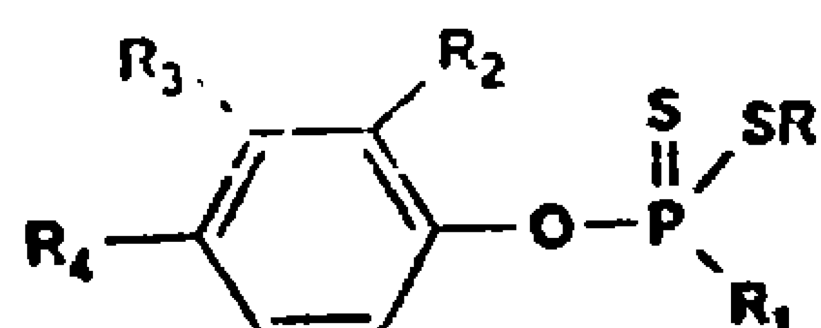
R1 تمثل ذرات كربون ١-٨ ، R2 تمثل الكيل ذات ذرات كربون ١-٨ او الكيل اوكسي الكيل من ٢-٨ ذات كربون ، x تمثل الايدروجين ، هالوجين الكيل ١-٨ كربون او الكوكسي ١-٨ ذرات كربون ، γ تمثل الهالوجين.

لقد قدم Kiehs (١٩٨٠) الصيغة البنائية للفوسفونيل فينيل فوسفور



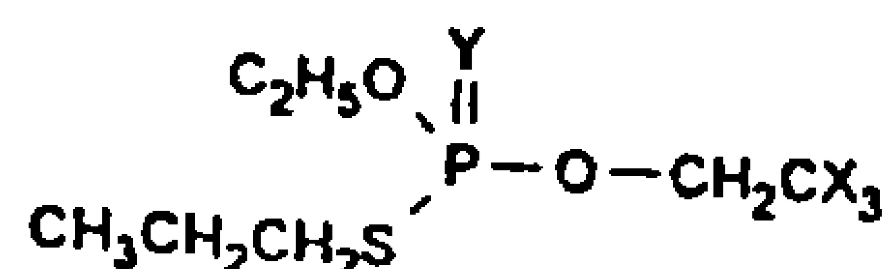
R تمثل ٦ ذرات كربون بحد اقصي في سلسلة مستقيمة او متفرعة ، R تمثل الكيل او الكوكسي ذات ستة ذرات كربون مستقيمة او متفرعة بحد اقصي او الكينولوكسي مستقيمة او متفرعة بحد اقصي ٤ ذرات كربون او فينيل او فينيل -مونو او عديد الاحلال بالهالوجين او الكيل ١-٤ ذرات كربون او بنزيلوكسي ، R2 تمثل الكوكسي ذو الكيل ثيو او الكيل امينو او داي الكيل امينو (الالكيل في هذه القواعد قد يكون مستقيم او متفرع بحد اقصي ٦ ذرات كربون) او بنزيلوكسي ، R3 تمثل ايدروجين او الكيل مستقيم او متفرع بحد اقصي ٣ ذرات كربون ، X تمثل اكسجين او كبريت ، γ تمثل اكسجين او كبريت.

لقد قام Hofer واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-فينيل دائيوفوسفونيك اسيد استرات.



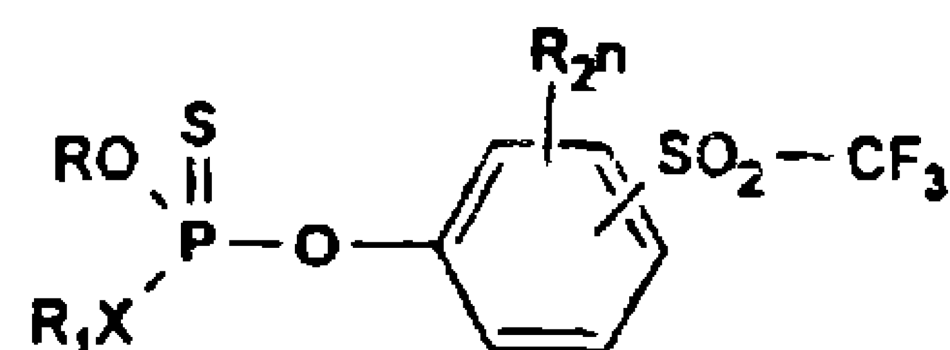
R تمثل الكيل او هالوجين الكيل او الكينيل او الكينايل ، R1 تمثل الكيل ، R4, R3, R2 يجب الا تكون متماثلة وكل منها يمثل ايدروجين ، هالوجين سيانو ، الكيل ، الكيل ثيو ، الكيل سلفونيل ، الكوكسي ، نيترو ، كاربا الكوكسي ، فينيل.

لقد قدم Saito واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-ايثيل-كب-ن-بروبيل أ-٢و٢و٢-تراي هالو اثيل فوسفورو (ثيونو) ثيولات.

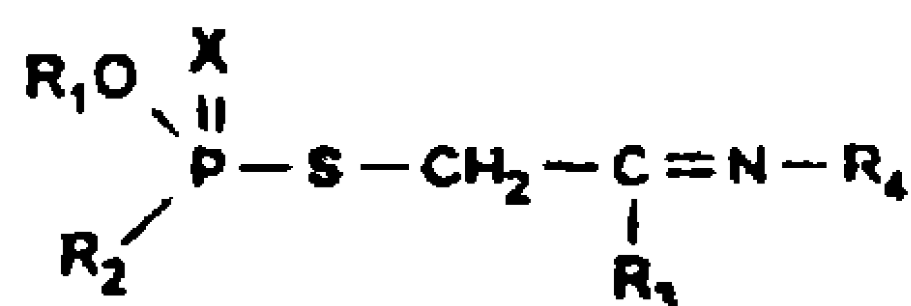


γ تمثل ذرة اكسجين او كبريت ، X تمثل هالوجين.

لقد قدم Hoffmann واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية ترايفلورو ميثيل سلفونيل فينيل-ثيونو (ثيول) فوسفوريك اسيد استرات واسترات الاميدات.



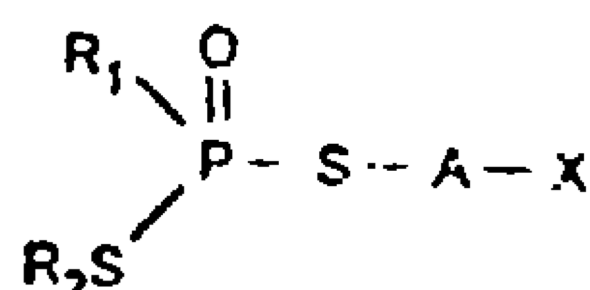
حيث R ، R1 اللذان قد يكونا متماثلان يمثلا لكيل، R2 تمثل ايدروجين، هالوجين ، الكيل ، نيترو ، n = ١و٢و٣ او ٤ ، x تمثل اكسجين او كبريت او مجموعة NR3 (ثيوفوسفونيك) اسيد كاسترات.



حيث R1 تمثل مجموعة الكيل مستقيمة او متفرعة حتي ٤ ذرات كربون ، R2 تمثل مجموعة الكوكسي مستقيمة او متفرعة او الكيل ثيو كل منها حتي ٤ ذرات كربون. R3 تمثل امينو او مونو او داي الكيل امينو حتي ٤ ذرات كربون في كل الكيل او الكيل الكوكسي الكيل امينو حتي ٤ ذرات كربون في كل الكوكسي الكيل او

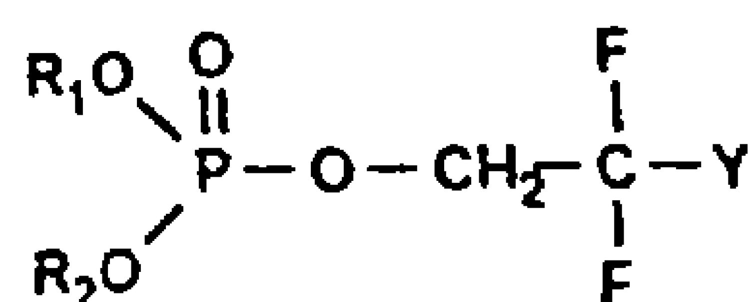
الكيل الكينيل امينو حتي ٤ ذرات كربون في كل الكيل او الكينيل ، ن-ميثوكسي امينو. R4 تمثل الكيل سلفونيل او هالو الكيل سلفونيل حتي ٤ ذرات كربون في كل الكيل او هالو الكيل ، X تمثل اكسجين او كبريت. هذه المركبات فعالة ضد المن.

لقد قدم Loeggler واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية هالو الكيل داي ثيو فوسفوريك اسيد كاسترات.



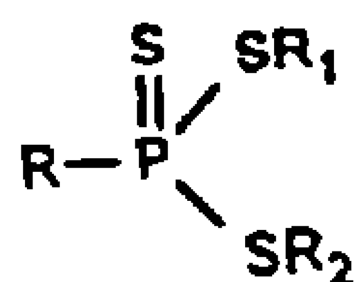
R1 تمثل مجموعة ميثيل او اثيل ، R2 تمثل مجموعة الكيل من ٢-٤ ذرات كربون. (A) تمثل الكيلين متفرع او مستقيم من ٢-٤ ذرات كربون. X تمثل كلورين او برومين المركبات فعالة ضد حشرة الدورسوفيلا.

لقد قدم Saito (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-الكيل-كب-الكيل-أ. هالو الكيل فوسفات.



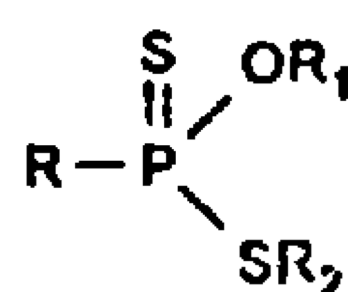
R1 ، R2 وكل منها بشكل مستقل يمثل الكيل من ١-٤ ذرات كربون ، γ تمثل هالوجين الكيل ذات ١-٤ ذرات كربون. هذه المركبات فعالة ضد يرقات دودة ورق القطن والعنكبوت الاحمر.

لقد قدم Strong (١٩٨١) الصيغة البنائية للثيوفوسفونات غير المتماثلة.



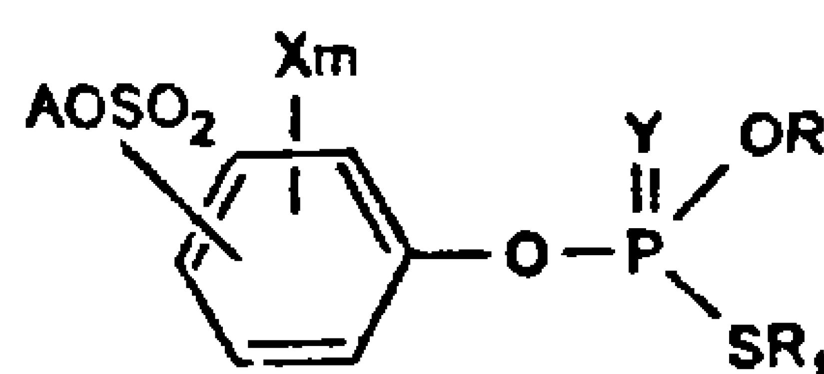
حيث R تمثل الكيل ١-٦ ذرات كربون، R1 عبارة عن الكيل ١-٦ ذرات كربون، R2 عبارة عن الكيل ٣-٨ ذرات كربون مختلف من R1. يفضل ان تكون واحد من افراد R1 ، R2 الكيل متفرع. المركبات فعالة ضد ديدان جذور الذرة.

لقد قدم Fahmy (١٩٨١) الصيغة البنائية أ-الكيل-كب-الكيل متفرع الكيل فوسفونو داثيوات.



حيث R عبارة عن الكيل من ١-٨ ذرات كربون : R1 عبارة عن الكيل ١-٨ ذرات كربون ، R2 الكيل متفرع من ٤-٨ ذرات كربون. المركبات فعالة ضد ديدان جذور الذرة والدودة القارضة.

لقد قدم Hurt (١٩٨١) الصيغة البنائية أ-كب-داي الكيل-أ-اكسي سلفونيل-فينيل فوسفوروثيولات وفوسفورو داثيوات.

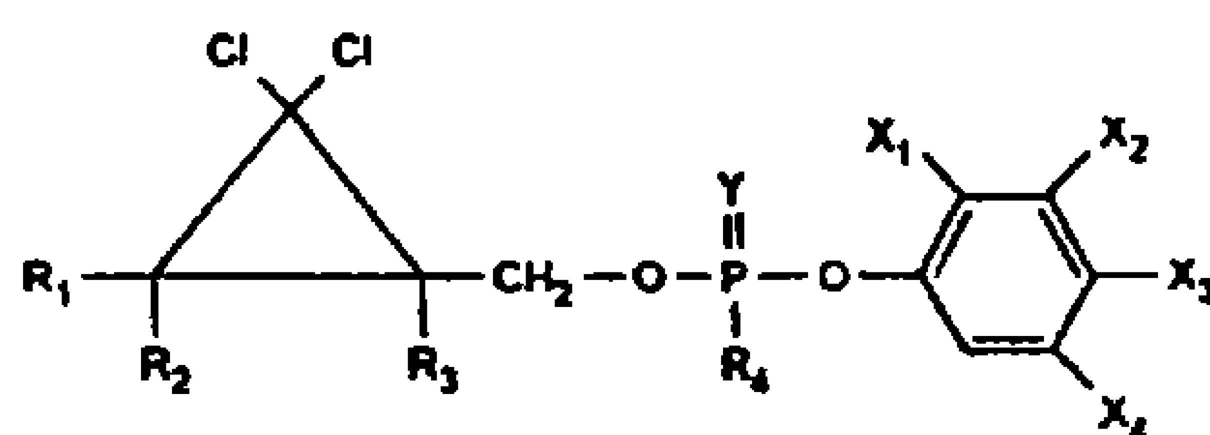


حيث R مجموعة (الكيل(١-٤ ذرات كربون): R1 مجموعة الكيل (٣-٦ ذرات كربون)، γ ذرة اكسجين او كبريت، X ذرة هالوجين، a مجموعة الكيل (١-٥ ذرة كربون)، m = integer من (صفر -٣)، (A) تساوي (a) الكيل (١-٥ كربون) احلالي حتي ٣ ذرات هالوجين. (b) مجموعة سيكلو الكيل (كربون ٥-٦). C تمثل مجموعة ارالكيل حيث جزء الاريل يتم احلالة اختياريا بثلاثة هالوجين، مجاميع نيترو، مجاميع سيانو، مجموعة الكيل (كربون ١-٥) او مجاميع الكيل ثيو (كربـــون ١-٥) او (d) تساوي مجموعة اريل للصيغة البنائية.



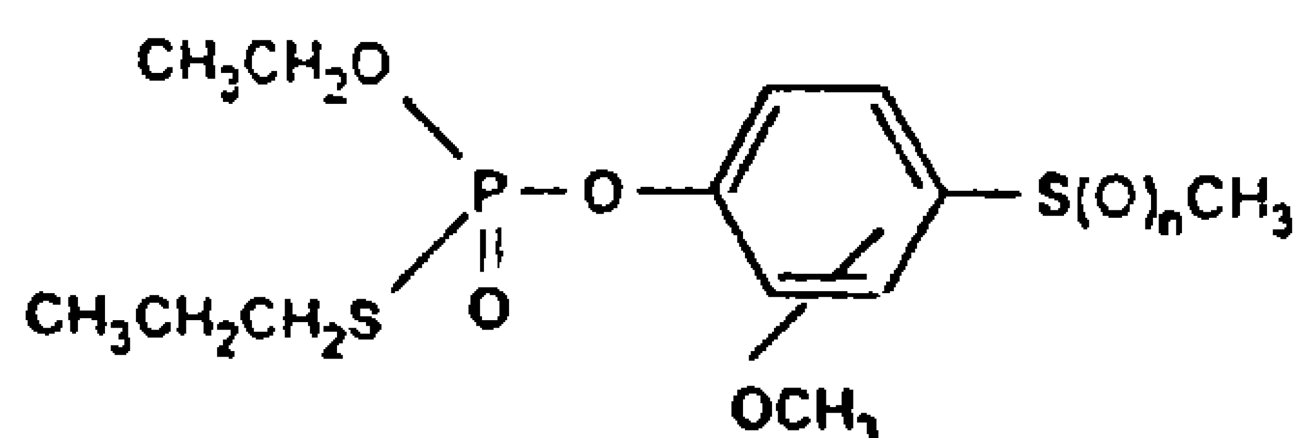
حيث x1 تمثل ذرة هالوجين او مجموعة نيترو او مجموعة سيانو ، او مجموعة الكيل (١-٥ كربون) او الكوكسي (١-٥ كربون) او مجموعة الكيل ثيو(كربون ١-٥).
M1 تمثل integer من صفر حتي ٣. المركبات فعالة ضد العنكبوت الاحمر.

لقد قدم Burstinghaus واخرون (١٩٨١) الصيغة البنائية للمشتقات ٢و٢-دايكلورو-سيكلوبروبيل ميثيل فوسفوريك اسيد.



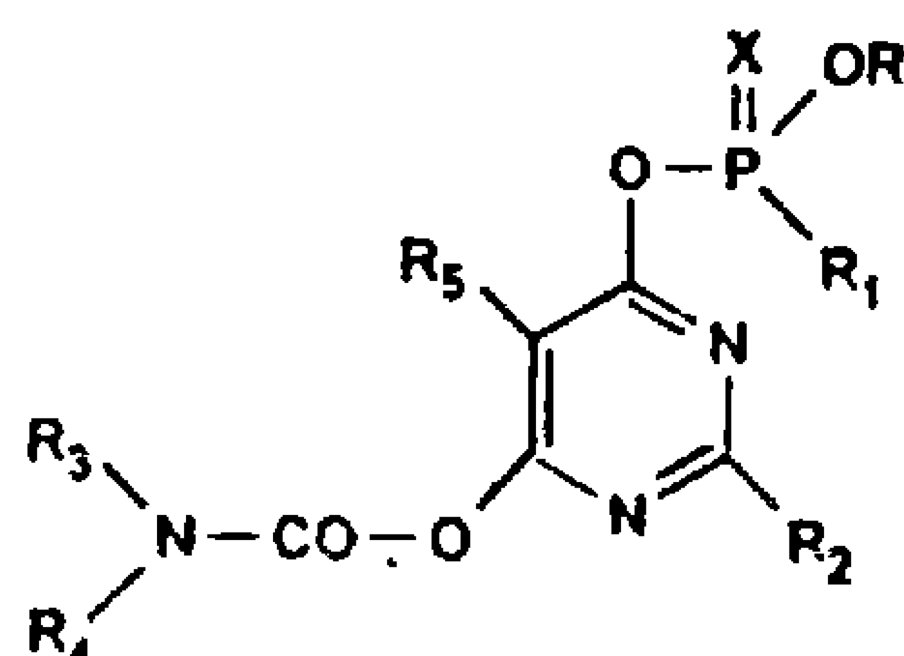
R1 ، R2 ، R3 قد تكون متماثلة او مختلفة كايدروجين او ميثيل ، R4 عبارة عن الكوكسي مستقيمة او متفرعة حتي ٤ ذرات كربون او الكيل ثيو حتي ٤ ذرات كربون مستقيمة او متفرعة او داي الكيل امينو وكل الكيل اكثر من ٥ ذرات كربون مستقيمة او متفرعة. γ تمثل اكسجين او كبريت ، X1 ، X2 ، X3 ، X4 متماثلة او مختلفة وكل منها ايدروجين او هالوجين ونيترو وسيانو وميثيل وميثيل ثيو. المركبات فعالة ضد المن.

لقد قدم Konishi and Sato (١٩٨١) الصيغة البنائية. أ-اثيل -كب-ن-بروبيل-أ (٤-ميثيل ثيو (سلفينيل) (سلفونيل)-٢- (٣)-ميثوكسي فينيل) فوسفوروثيولات. N عبارة عن تكامل ١ او ٢. المركبات فعالة ضد يرقات حرشفية الاجنحة.



** استرات البيريميدين **Pyrimidine esters**

لقد قدم Maurer and Hamann (١٩٨٠-أ) الصيغة البنائية أ-الكيل-أ-(٦-داي الكيل كارباموئل اوكسي بيريميدين -٤-ايل) (ثيونو) (ثيول) فوسفوريك (فوسفونيك) اسيد كاسترات او استر الاميدات.

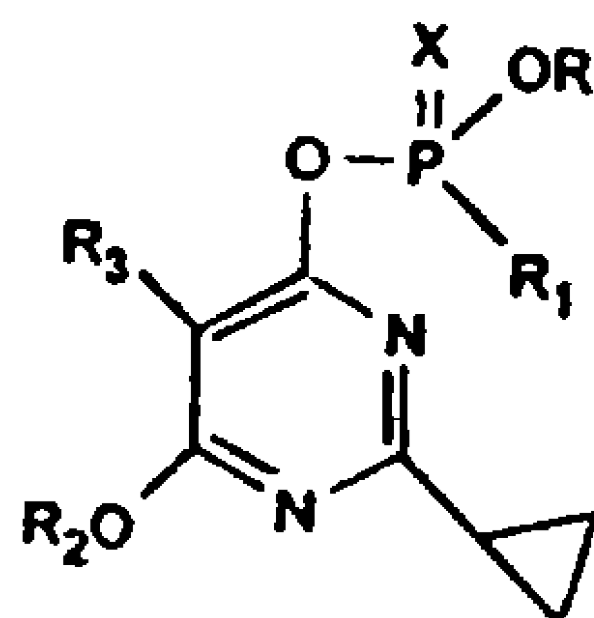


(R) الكيل ذات ١-٦ كربون ، (R1) الكيل او الكوكسي ١-٥ ذرات كربون، الكيل ثيو او الكيل امينو من ١-٦ ذرات كربون او فينيل ، (R2) عبارة عن ايدروجين او الكيل او فينيل ، (R3) و (R4) كل منها مستقل عن الاخري عبارة عن الكيل ذات ١-٤ ذرات كربون ، (R5) ايدروجين او ميثيل او هالوجين ، (X) اكسجين وكبريت. المركبات فعالة ضد العنكبوت الاحمر.

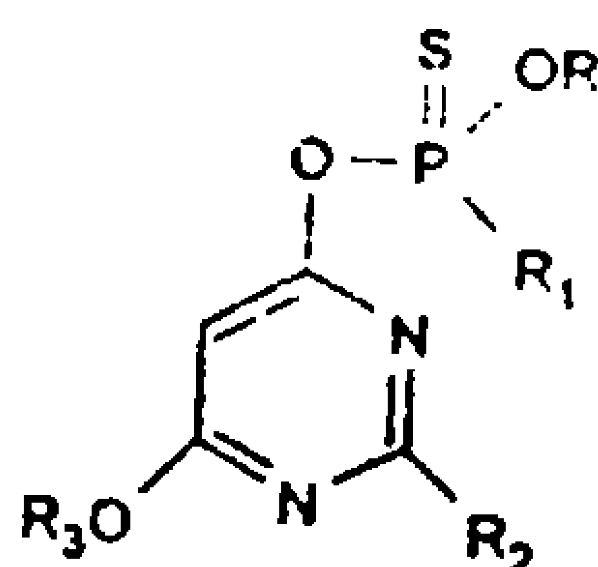
لقد قدم Maurer واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-الكيل- أ (٦-الكوكسي-٢-سيكلوبروبيل بيريميدين-٤-اريل) (ثيونو) (ثيول) فوسفوريك (فوسفونيك) حامض كاسترات او استراميدات.

R الكيل ١-٦ ذرات كربون ، R1 الكيل او الكوكسي او الكيل ثيو او مونوالكيل امينو ذات ١-٦ ذرات كربون او فينيل ، R2 عبارة عن الكيل ذات ١-٦ كربون ،

R3 ايدروجين او هالوجين او الكيل مع ١-٥ ذرات كربون ، X عبارة عن اكسجين وكبريت. المركبات فعالة ضد العنكبوت الاحمر.

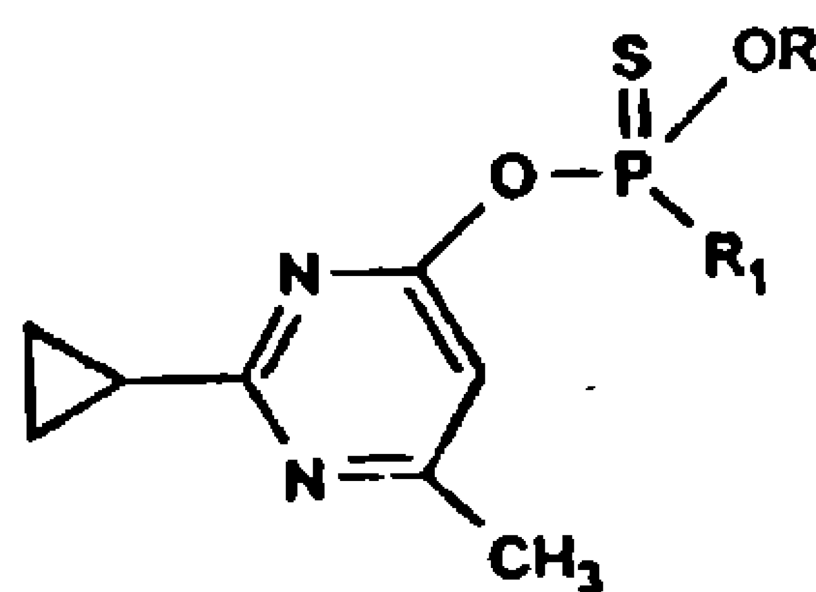


لقد قدم Manrer واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-الكيل-أ-(٢-احلال - ٦-الكوكسي بيريميدين-٤-اريل) ثيونو فوسفونيك اسيد كاسترات.



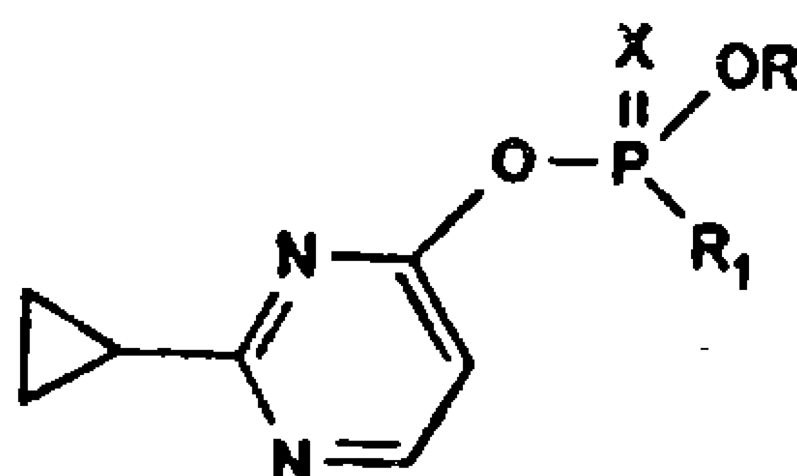
R ، R3 عبارة عن الكيل ١-٦ ذرات كربون ، R1 عبارة عن فينيل او الكيل ١-٤ ذرات كربون ، (R1) فينيل او الكيل ١-٤ ذرات كربون ، R2 عبارة عن داي الكيل امينو ١-٤ ذرات كربون لكل قاعدة الكيل. المركبات فعالة ضد العنكبوت الاحمر

لقد قدم Maurer واخرون (١٩٨١) الصيغة أ-الكيل-أ-(٢-سيكلوبروبيل-٦-ميثيل بيريميدين-٤-اريل) ثيوفوسفونيك اسيد كاسترات.

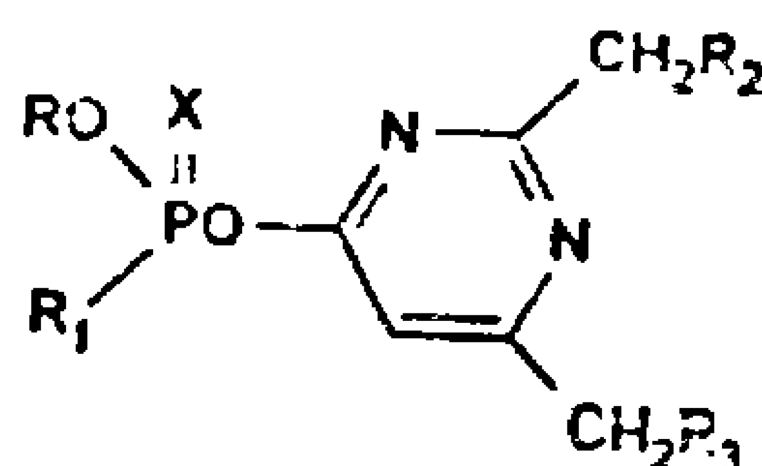


R عبارة عن الكيل ١-٥ ذرات كربون ، R1 الكيل ١-٥ ذرات كربون او فينيل. المركبات فعالة ضد الفراشة ذات الظهر الماسي والعنكبوت الاحمر.

لقد قدم Maurer واخرون (١٩٨١) الصيغة أ-الكيل-أ-(٢-سيكلو بروسيل- بيريميدين-٤-اريل) ثيونو (ثيول) فوسفوريك (فوسفونيك) اسيد كاسترات او اســترات الاميدية.



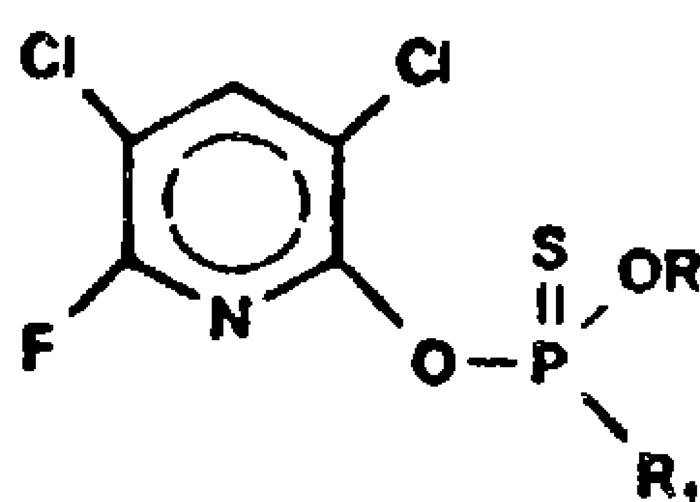
لقد قدم Okabe واخرون (١٩٨١) الصيغة البنائيــة بيريميــدين-٤-اريــل- فوسفوروثيونات.



R تمثل مجموعة الكيل (كربون ١-٢) ، R1 الكوكسي (كربون ١-٢) او مجموعة الكيل امينو (كربون ١-٤) ، R2 ، R3 قد تكون متماثلة او مختلفة وكل منها ذرة هالوجين او الكوكسي (كربون ١-٣) او مجموعة ميثيل ميركابتو ، X عبارة عن ذرة اكسجين او كبريت. المركبات ذات تاثير علي الحشرات والاكاروسات والنيماتودا.

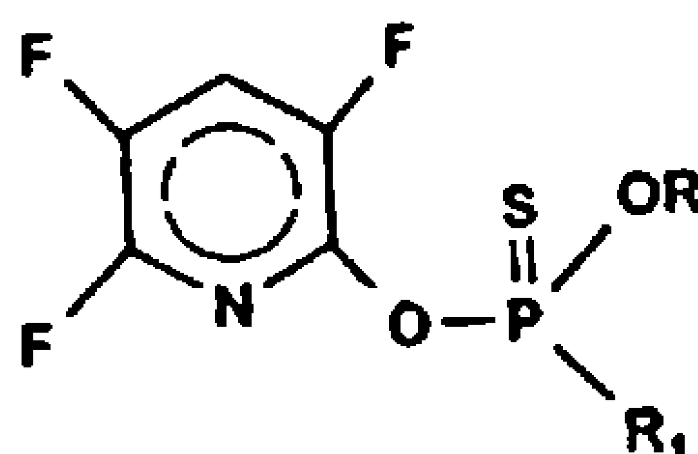
** استرات البيريديل **Pyridyl esters**

قدم Rigterink (١٩٨٠) الصيغة البنائية ٦-فلورو-٣و٥-دايكلورو-٢- بيريدينيل الفوسفوري.



(R1) تمثل مجموعة الكيل ١-٤ ذرات كربون ، R1 تمثل (OR) او امينو او مونو او داي الكيل امينو في كل الكيل ١-٤ ذرات كربون. المركبات فعالة ضد حشرات التربة.

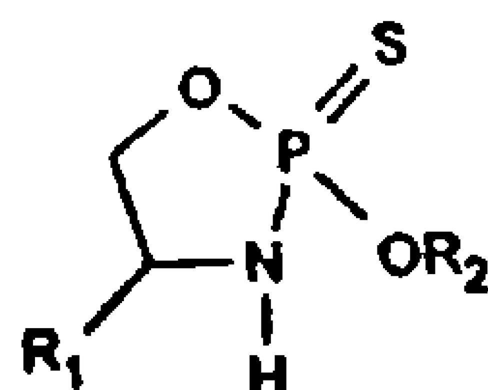
لقد قدم Pawloski (١٩٨٠) الصيغة البنائية ٣و٥و٦-ترايفلورو-٢-بيريدينيل الفوسفور.



(R) تمثل الكيل ١-٤ ذرات كربون ، (R1) تمثل (OR) او فينيل او اثيل. هذه المركبات فعالة ضد حشرات التربة.

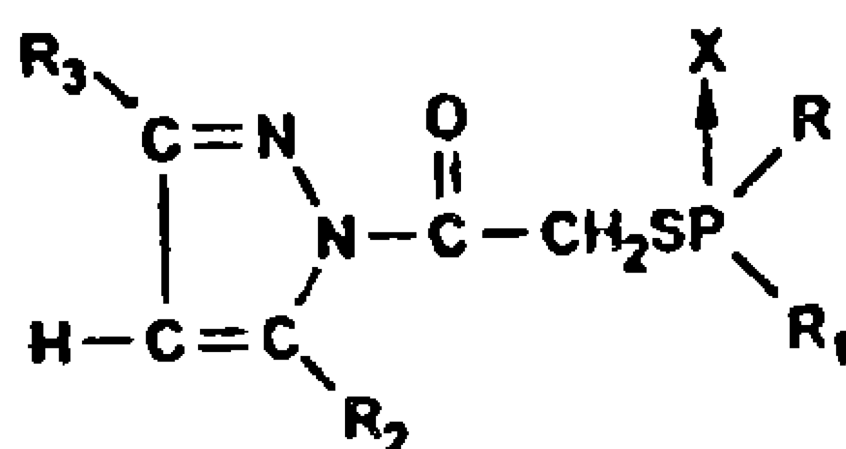
** المركبات الحلقية غير المتجانسة الاخري Other heterocyclics

لقد قدم Eto واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية ٤-احلال-١و٣-اوكسازافوسفولين كمشتقات.



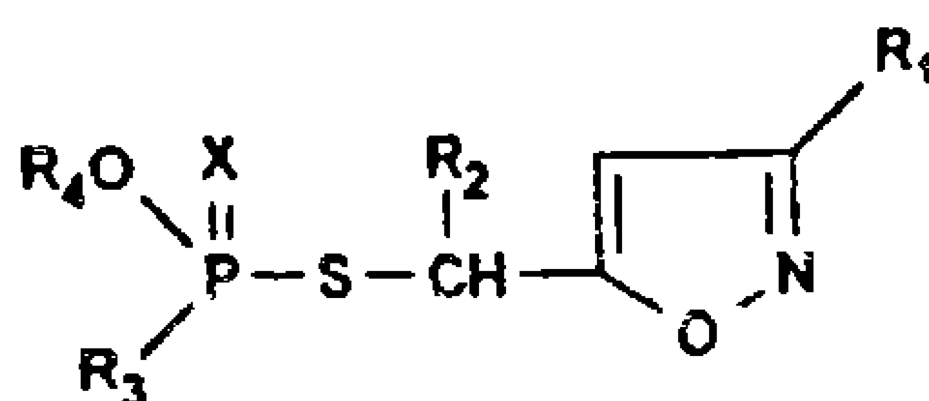
حيث R1 تمثل الكيل ، الكينيل ، ارالكيل ، ار الكينيل او مجموعة ارالكينايل. R2 تمثل مجموعة الكيل. المركبات فعالة ضد الذباب الابيض وخنفساء الفول.

قدم Fancher (١٩٨٠-أ) الصيغة البنائية بيرازول فوسفات وفوسفونات.



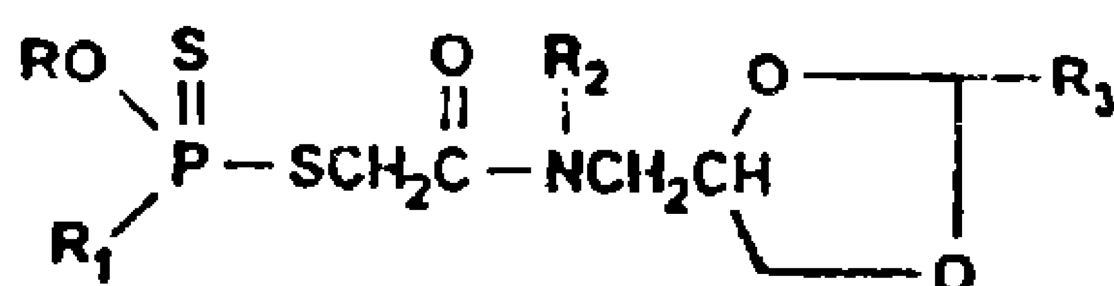
X تمثل اكسجين او كبريت ، R تختار من بين مجموعة تتكون من الكيل ذات ١-٦ ذرات كربون. اجباريا R1 مجموعة الكوكسي بها ١-٦ ذرات كربون ، اجباريا R2 تختار من مجموعة في الايدروجين والميثيل. R3 تختار من مجموعة تتكون من ايدروجين وميثيل وفينيل. المركبات فعالة ضد المن وقافزات الاوراق والاكاروس.

قدم Theobald واخرون (١٩٨٠-أ) الصيغة البنائية ايزوكسازول-٥-الكيل دايثوفوسفوريك اسيد ومشتقاتة.



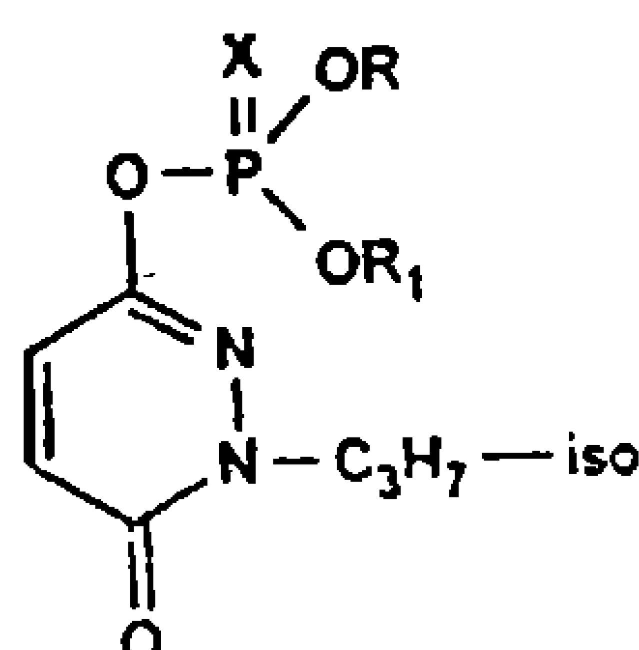
R1 عبارة عن مجاميع الكيل مستقيمة او متفرعة ذات ٦ ذرات كربون كعدد اقصي ، R2 عبارة عن أيدروجين او الكيل بحد اقصي ٣ ذرات كربون ، R3 تمثل بروبيل ثيو او بيوتيل ثيو. R4 تمثل اثيل. المركبات فعالة ضد ديدان الفراشة ذات الظهر الماسي.

لقد قدم Walker (١٩٨٠-أ) الصيغة البنائية الكيل او الكوكسي-أ-الكيل-كب-ن-(٢-الكيل او فينيل او فينيل-١و٣-ديوكسولان-٤-ايل) ميثيل امينو-اسيتايل) دايثيوفوسفات.



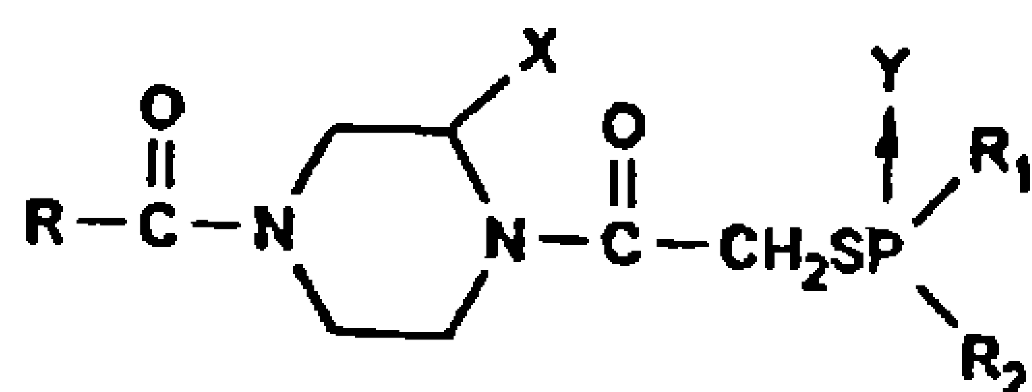
R عبارة عن الكيل من ١-٥ ذرات كربون ، R1 الكيل به ١-٤ كربون ويفضل ميثيل او اثيل او الكوكسي به ١-٢ ذرة كربون ويفضل ايزوكسي. R2 عبارة عن ايدروجين او الكيل او الكوكسي به ١-٢ ذرة كربون ويفضل ايزوكسي. R2 عبارة عن ايدروجين او الكيل به ١-٢ ذرات كربون ويفضل فينيل. المركبات فعالة ضد انواع متعددة من الحشائش مثل المن الاسود للفول.

لقد قدم Maurer and Hammann (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-أ-داي الكيل - أ-(١-ايزوبروبيل-١و٦-ديهيدر-٦-اوكسو-بيريدازين-٣-ايل) فوسفوريك اسيد كمشتقات.



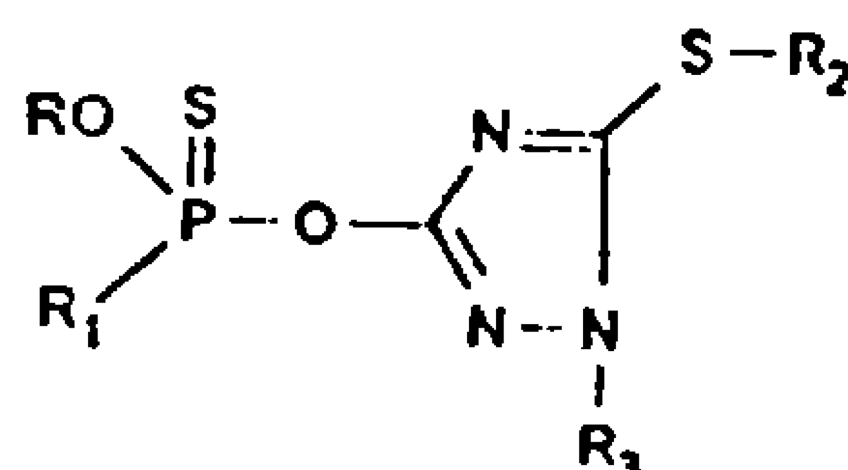
حيث R ، R1 باستقلالية الكيل مع ١-٨ ذرات كربون ، X عبارة عن اكسجين او كبريت. المركبات فعالة ضد العنكبوت الاحمر ومن الخوخ.

لقد قدم Fancher (١٩٨٠-b) الصيغة البنائية بيرازين فوسفات والفوسفونات.



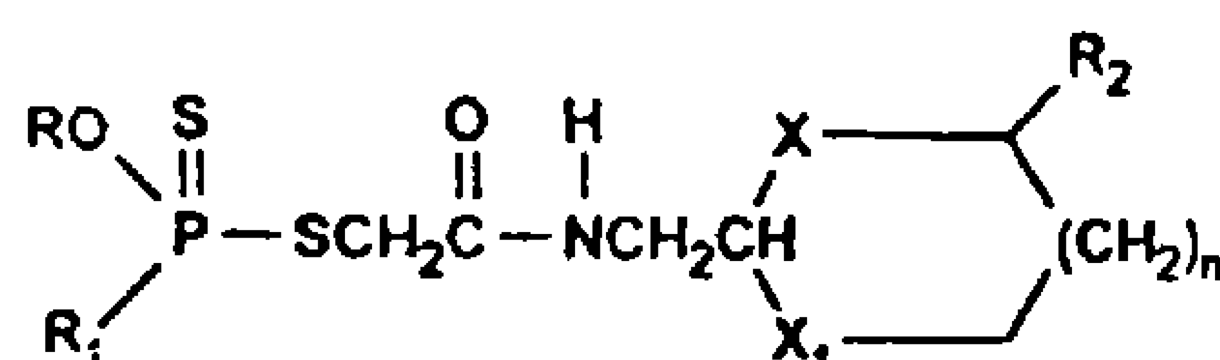
R تختار من مجموعة تتكون من ١-٤ ذرات كربون الكوكسي او الفينولوكسي و١-٦ ذرات كربون الكيل ثيو ، R1 تختار من مجموعة تتكون من ١-٤ ذرات كربون الكيل او ١-٤ ذرات كربون الكوكسي (R2) ١-٦ كربون الكوكسي. X ايدروجين او ميثيل ، γ عبارة عن كبريت او اكسجين. المركبات فعالة ضد من الفول ومن الخوخ.

قدم Hoffmann واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-ترايازوليل ثيوفوسفوريك اسيد كاسترات.



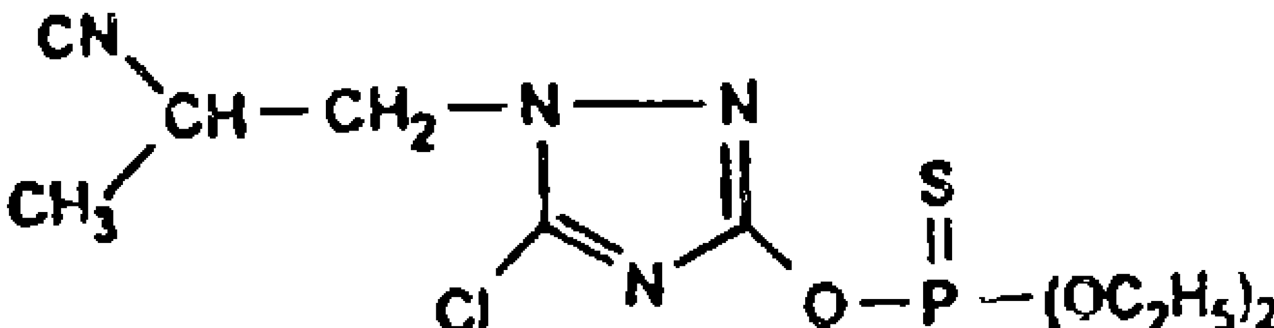
R عبارة عن الكيل ١-٦ ذرات كربون ، R2 عبارة عن سيانو الكيل ١-٤ ذرات كربون ، R3 الكيل ١-٦ ذرات كربون. المركبات فعالة ضد يرقات خنفساء الخردل ومن الخوخ والعنكبوت الاحمر.

لقد قدم Walker (b-١٩٨٠) الصيغة البنائية ١و٣-ديوكسان داي ثيوفوسفات او الفوسفونات

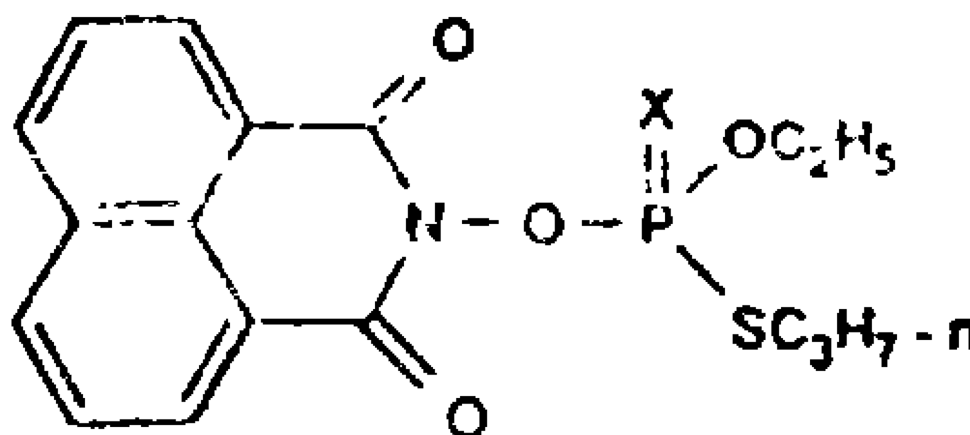


R عبارة عن الكيل ١-٤ ذرات كربون. R1 عبارة عن الكيل ١-٤ ذرات كربون او الكوكسي ١-٤ ذرات كربون. R2 عبارة عن ايدروجين او الكيل ١-٤ ذرات كربون. X اكسجين ، (n) تساوي ١. المركبات فعالة كمبيدات حشرية ضد حشرات من الفول ومن الخوخ والعنكبوت الاحمر.

قدم Fuchs واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية أوأ-داي اثيل- أ-(١-(٢-سيانوبروبيل) -٥-كلورو-١و٢و٤-ترايازول (٣)-ايل) ثيونو فوسفوريك استر.

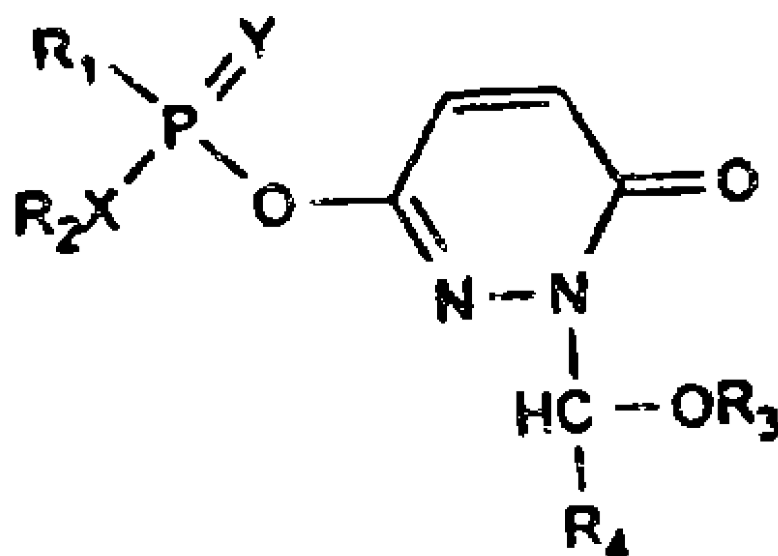


لقد قدم Fest واخرون (١٩٨١) الصيغة البنائية ن-(أ-اثيل-كب-ن-بيوبيل-ثيوفوسفوريلوكسي) نافثايميدات.



حيث X تمثل اكسجين او كبريت. المركبات فعالة ضد من الخوخ والفراشة ذات الظهر الماسي.

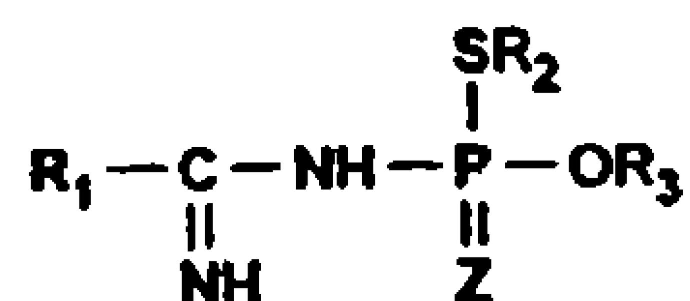
قدم Baumann واخرون (١٩٨١) الصيغة البنائية بيريدازينونيل-(داي) (ثيو)-فوسفوريك (فوسفونيك) اسيد كاسترات.



حيث (X) و (γ) تمثل اكسجين او كبريت. (R1) الكيل مستقيمة او متشعبة ذات كربون ١-٤ ، الكوكسي ١-٤ ذرة كربون ، مونو ١,٠-داي الكيل امينو ١-٤ ذرات كربون من كل الكيل ، فينيل ، او بنزيل. (R2) تساوي الكيل مستقيمة او متفرعة ذات كربون ١-٤ او فينيل او بنزيل. R3 الكيل مستقيم أو متفرع ١-٤ ذرات كربون او فينيل ، R4 الكيل مستقيمة او متفرعة ذات كربون ١-٤ كربون ، R3 ، R4 معا مع الاكسجين او الكربون مع احلالاتهم تكون حلقة مشبعة من ٥-٦ افراد والتي يمكن ان تحل بالكين ١-٤ ذرات كربون. المركبات فعالة ضد المن.

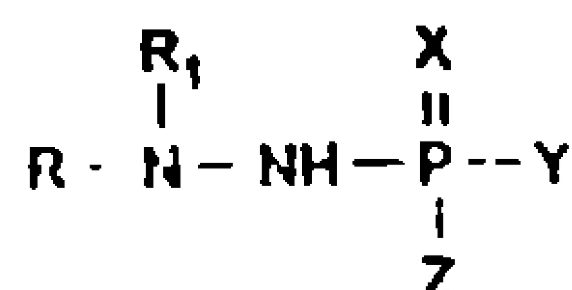
**** مركبات الاميدو ، الاميدنيو ، ايميدو ، الهيدرازين**

قدم Sturm (١٩٨٠) الصيغة البنائية اميدينوفوسفوريك اسيد ثيول استرات



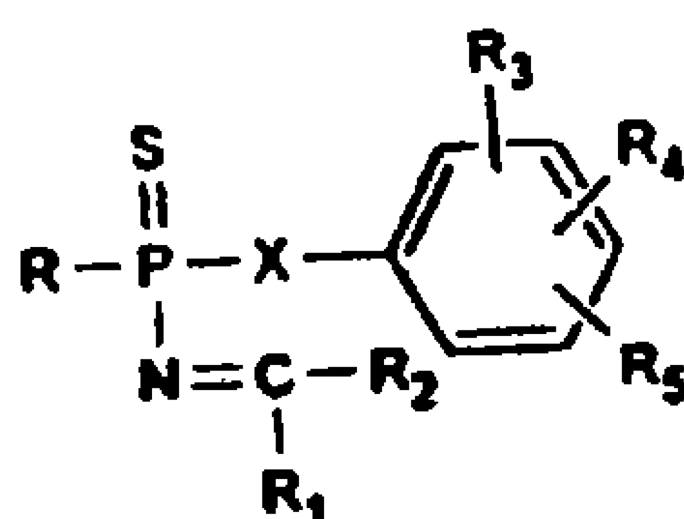
R1 تمثل ايدروجين ، الكيل او سيكلو بروبيل (١-٤ذرات كربون) ، R2 تمثل الكيل (كربون ٣-٥) ، R3 تمثل ميثيل او اثيل. (Z) تمثل اكسجين او كبريت المركبات فعالة ضد من الفول والعنكبوت الاحمر.

قدم Brown (١٩٨٠) الصيغة البنائية 1-sec-,-tert-الكيل-٢-ثنائي الاحلال فوسفوريك هيدرازينات.



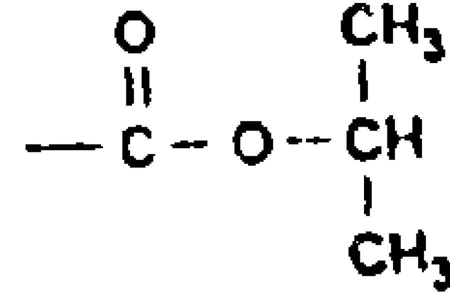
حيث R تمثل الكيل ثنائي او ثلاثي (كربون ٤-١٠) بينما R1 تمثل ايدروجين او الكيل او اسيتيل (كربون ١-٦). X تمثل اكسجين او كبريت ، γ و Z تمثل الكيل (كربون ١-٦) او الكينيل (ك١-٦). في افضل صورة من العملية R تكون مجموعة الكيل رباعية. R1 ايدروجين ، (γ) و (Z) كلاهما الكوكسي. المركبات فعالة ضد خنفساء الفول المكسيكية والعنكبوت الاحمر.

لقد قدم Gutman (١٩٨٠) الصيغة البنائية فوسفورو ايميدوفينيل



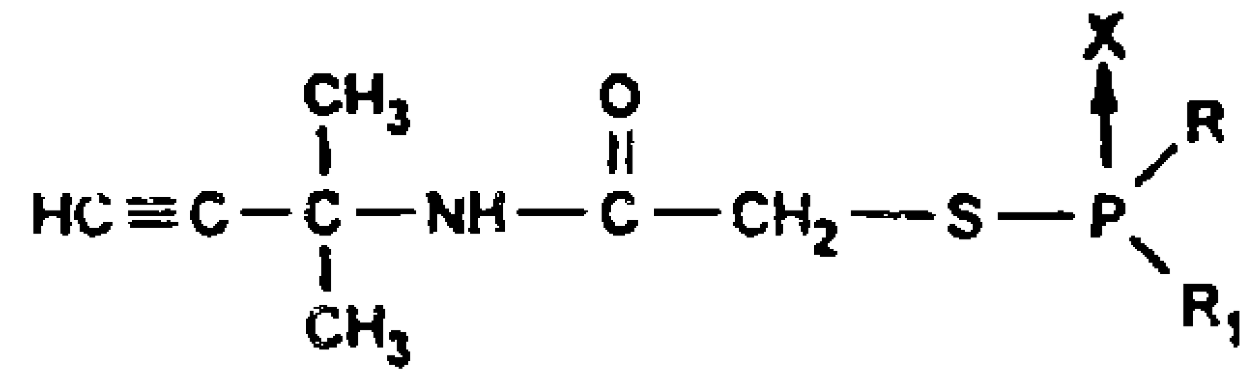
x تمثل اكسجين اوكبريت. R تمثل الكيل او الكوكسي ذات ذرات كربون ١-٤ اجباريا (R1) تمثل ايدروجين او الكيل من ١-٤ ذرات كربون. اجباريا (R2)

الكوكسي من ١-٤ ذرات كربون. اجباريا (R1) تختار من مجموعة تتكون من ميثوكسي او كب ك ن٣ ن أ٢



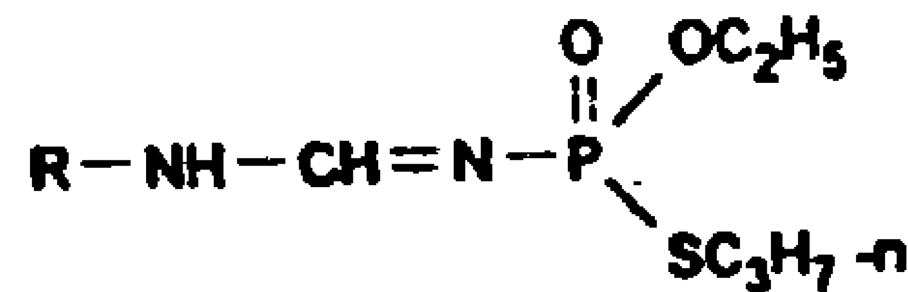
R4 تختار من مجموعة تتكون من ايدروجين او كلورين او ميثيل. R5 تمثل ايدروجين او كلورين. المركبات فعالة ضد بق الليجس ومن الفول الاسود ودودة براعم الدخان.

لقد قدم Fancher (١٩٨٠) الصيغة البنائية بيوتينيل-اميد فوسفات وفوسفونات



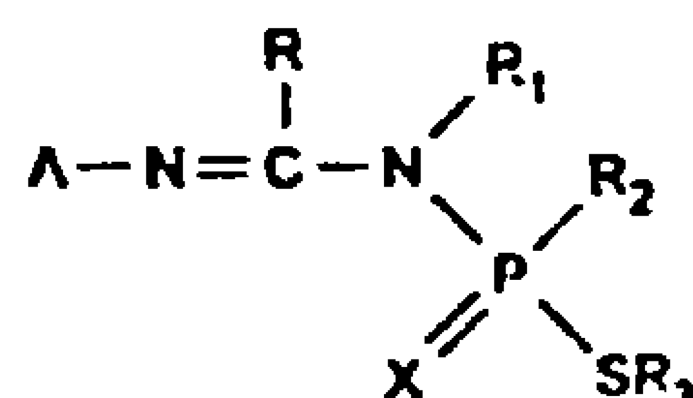
X تختار من مجموعة تتكون من الاكسجين او الكبريت. R تختار من مجموعة تتكون من الكيل (كربون ١-٤) والكوكسي (١-٦ كربون) ، R1 الكوكسي (١-٦ كربون). المركبات فعالة ضد من الفول الاسود ومن الخوخ الاخضر ودودة براعم الدخان والعنكبوت الاحمر.

لقد قدم Hoffmann واخرون (١٩٨٠) الصيغة البنائية أ-اثيل-كب-n-بروبيل-ن-الكيل امينو-ميثيل ايدين ثيول فوسفوريك اسيد-داي استر ايميدات.



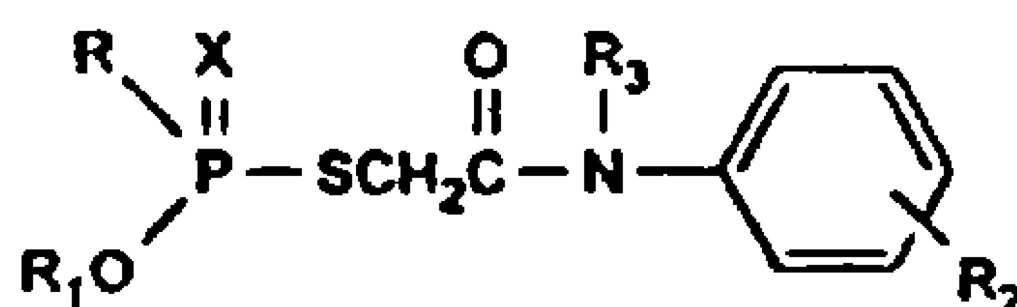
حيث R تمثل الكيل ويفضل ان تكون R سلسلة مستقيمة او متفرعة من الكيل ذات ذرات الكربون ١-٥. المركبات فعالة ضد يرقات العديد من الحشرات.

لقد قدم اولينجر وباير (١٩٨١) الصيغة البنائية للفوسفورو اميدو ثيولات.



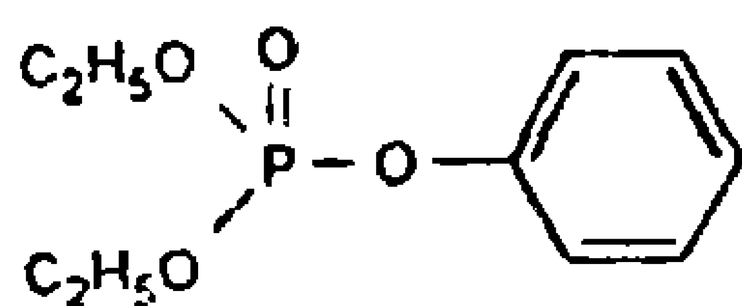
حيث (A) اريل احلالي (٦-١٠ ذرات كربون): R ايدروجين او الكيل (١-٦ كربون) R1 تساوي الكيل (كربون ١-٦) او سيكلو الكيل (كربون ٣-٦) او الكينيل (كربون ٣-٦) او ٣-٦ كربون من الالكين او ارالكيل (كربون ٧-١١). R2 قد تكون الكيل ثيو (كربون ١-٦)، اريلوكسي (كربون ٦-١٠) او حيث Z1 ايدروجين او الكيل (كربون ١-٦)، Z2 ايدروجين او الكيل (كربون ١-٦) او الكينيل (كربون ٣-٨) او داي (كربون ١-٣) الكيل امينو او ٢-اثيل ثيو اثيل او ٢-ميثوكسي اثيل او (ك١-٤) الكوكسي الكيل (ك-١-٤). (R3) الكيل غير احلالي (ك١-٦). X تمثل اكسجين او كبريت. المركبات فعالة ضد الحشرات الماصة مثل المن وكذلك العنكبوت الاحمر.

لقد قدم Fancher (١٩٨١) الصيغة البنائية كب-الكيل والكينيل ثيوفينيل اسيتاميدو ثيوفوسفات والفوسفونات.



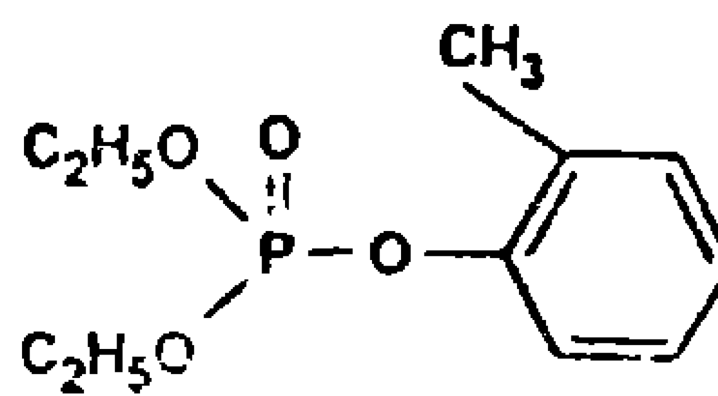
حيث R الكيل او الكوكسي قليل، R1 الكيل قليل، R2 الكينيل ثيو قليل، R3 ايدروجين، X تمثل اكسجين او كبريت وعندما تكون X اكسجين فان R تمثل الكوكسي قليل. المركبات فعالة ضد حشرات البق والمن ودودة براعم الدخان.

ثانيا: المركبات الفوسفورية العضوية الخمسة التي اقترحت في الدراسة:



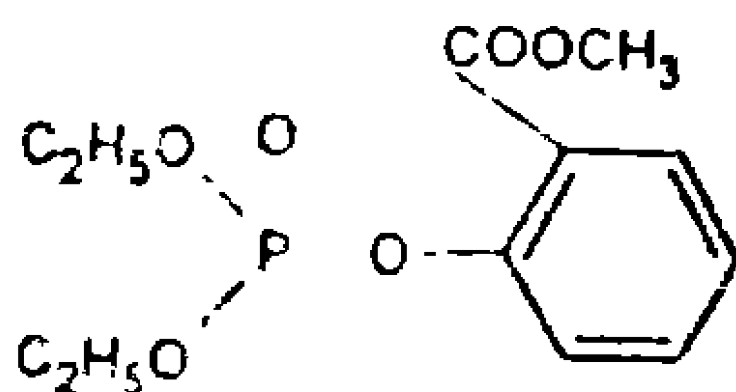
O O-dietnyl O-(phenyl) phosphate

1



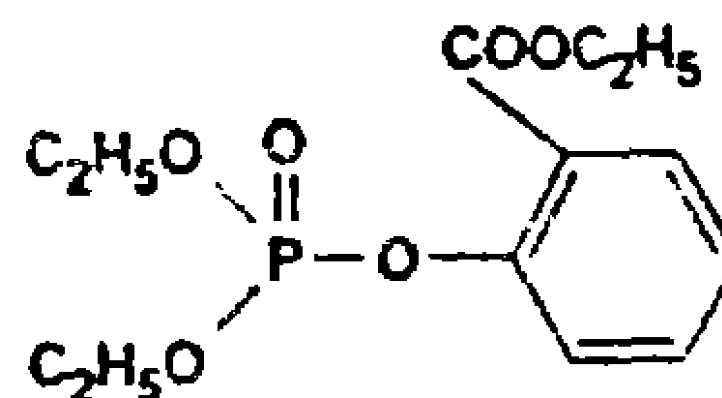
O O-dietnyl O-(2'-methylphenyl) phosphate

2



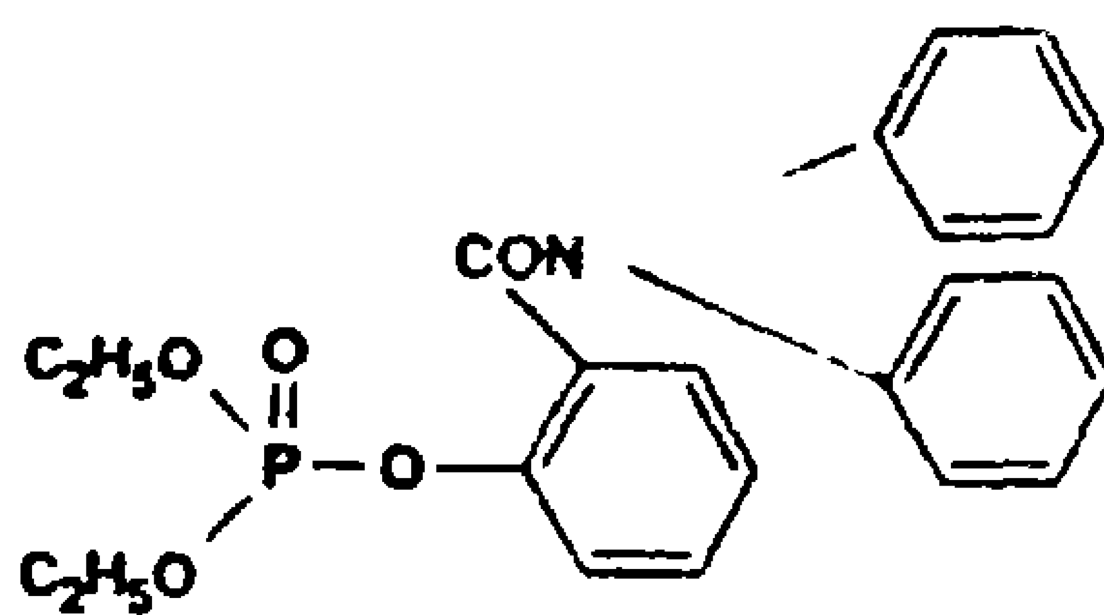
O O-diethyl O-(2-methoxycarbonylphenyl) phosphate

3



O,O-diethyl O- (2-ethoxycarbonylphenyl) phosphate

4



O,O-diethyl-O-(2-N,N-diphenylcarbamoylphenyl) phosphate

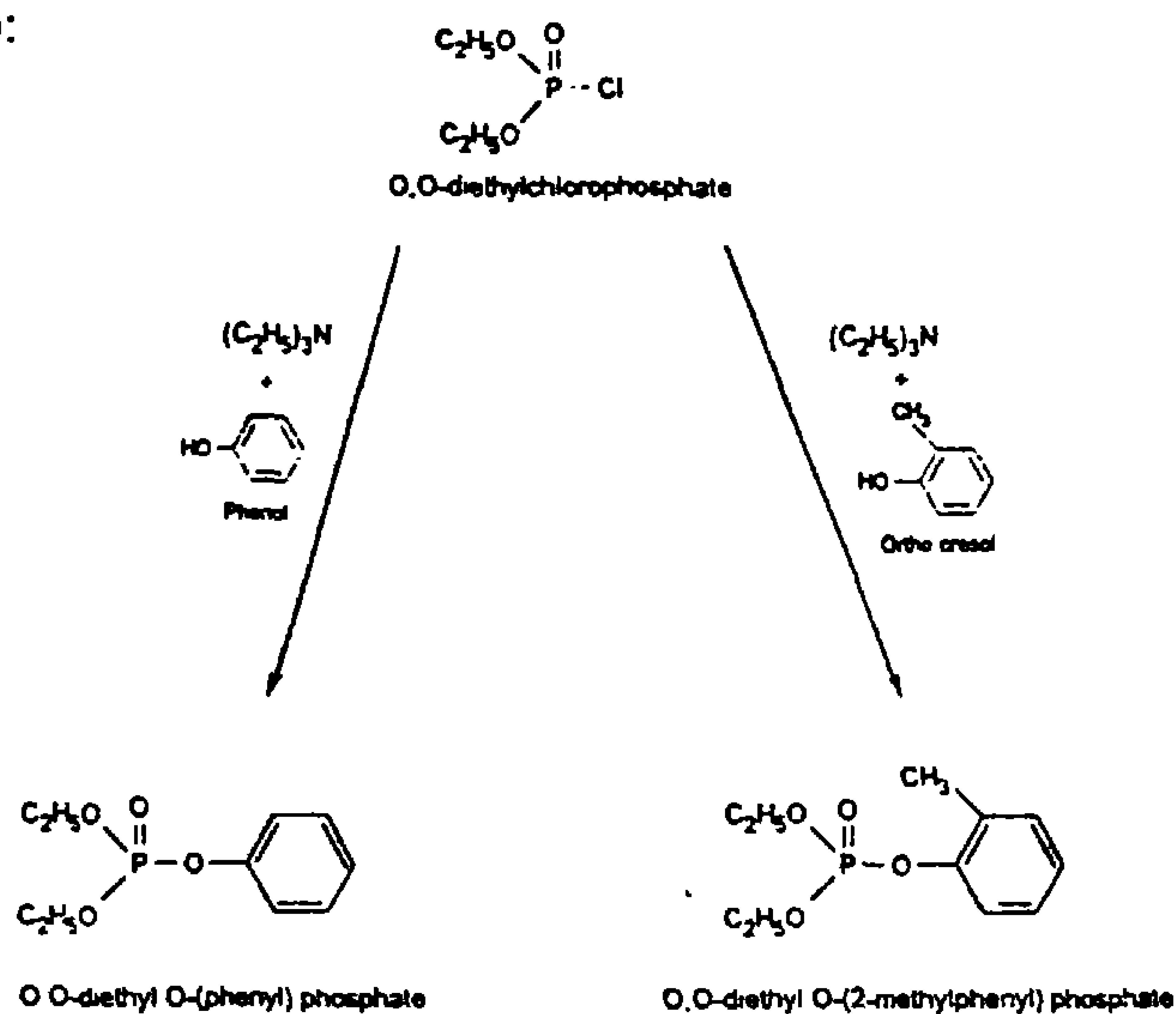
5

الخطوات المقترحة لتخليق المركبات الفوسفورية العضوية

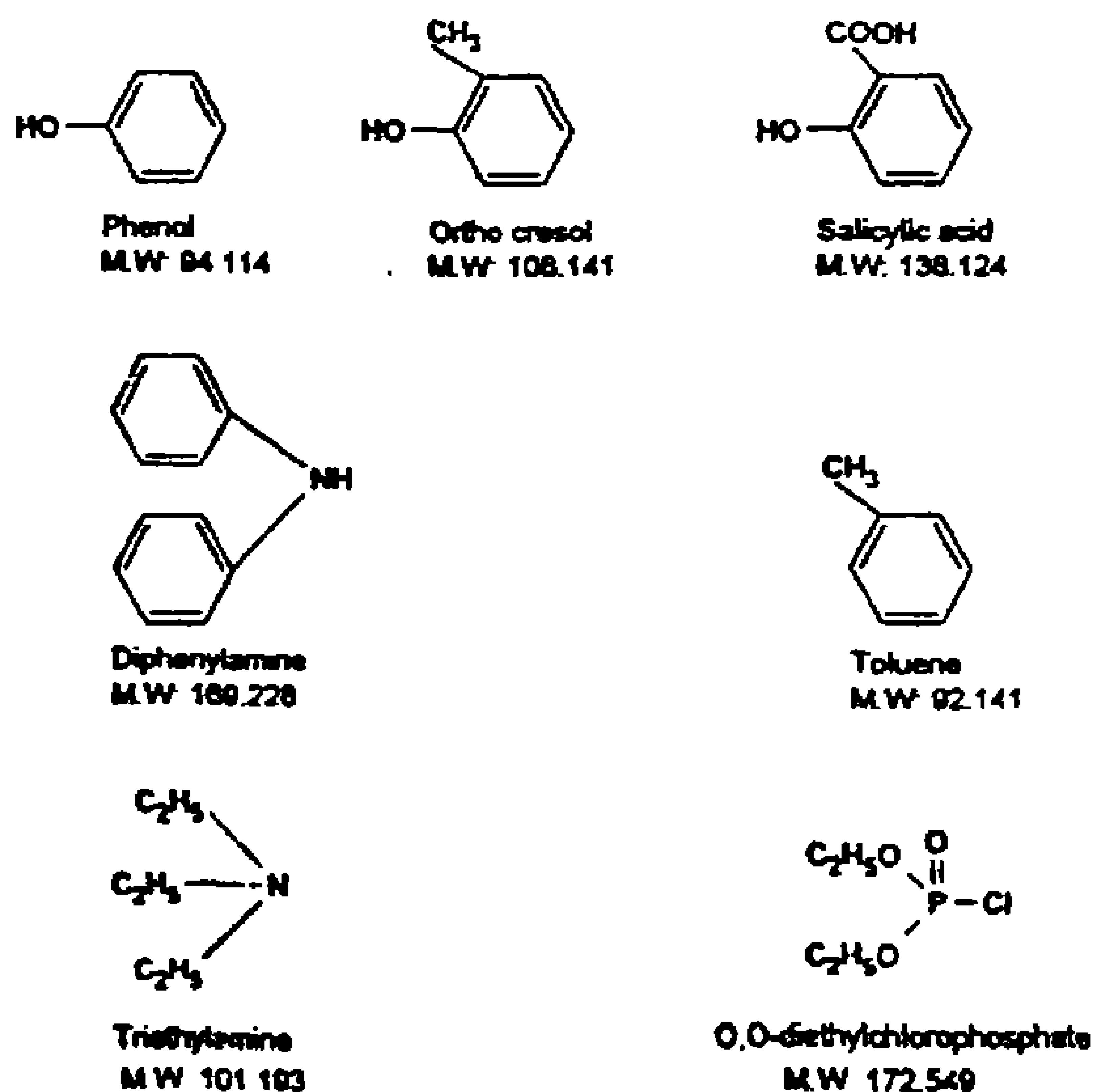
◆ المسار الاول

Proposed schemes for the synthesized organophosphorus compounds:

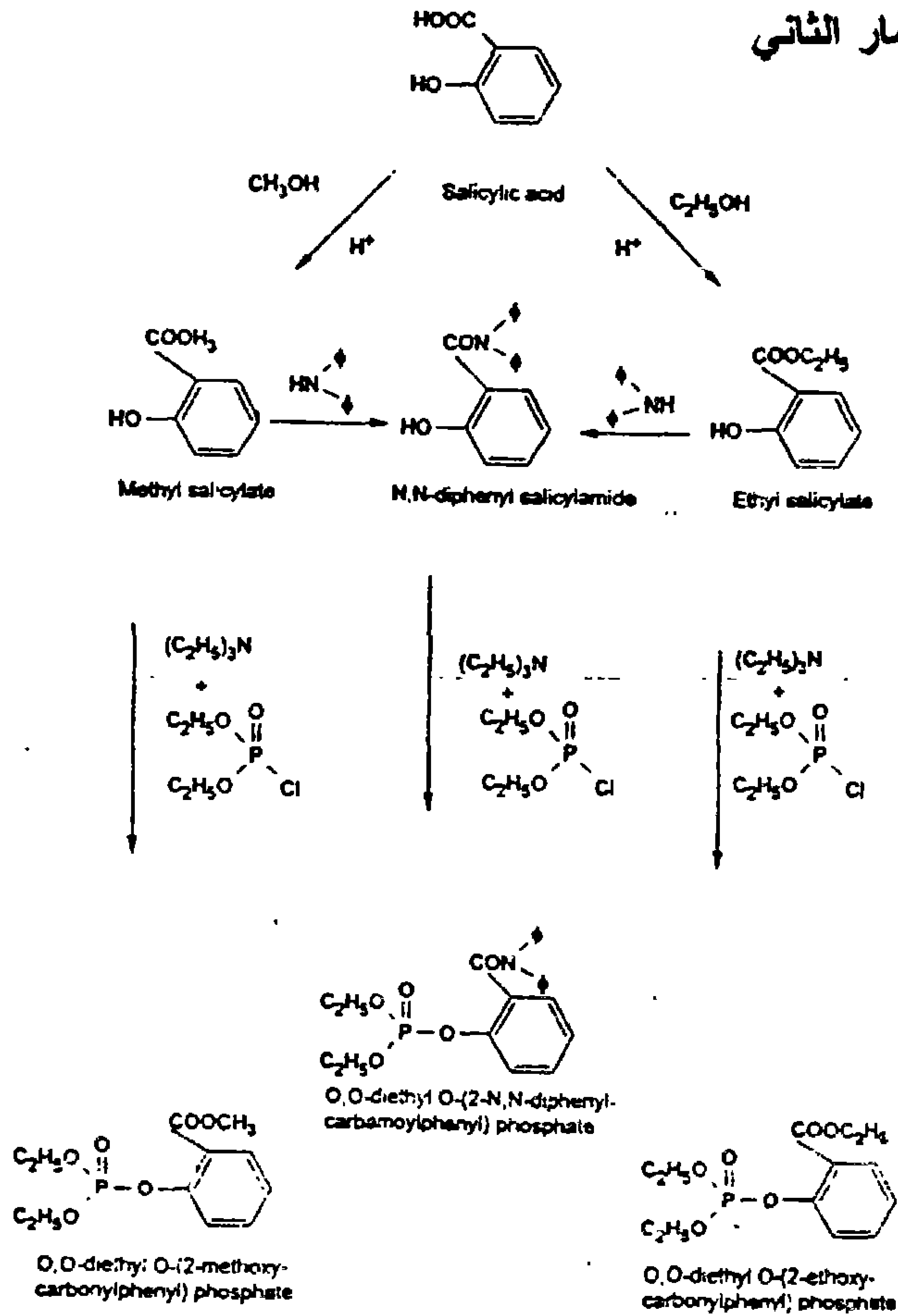
Route (A):



- الكيميائيات التي استخدمت في عمليات التخليق

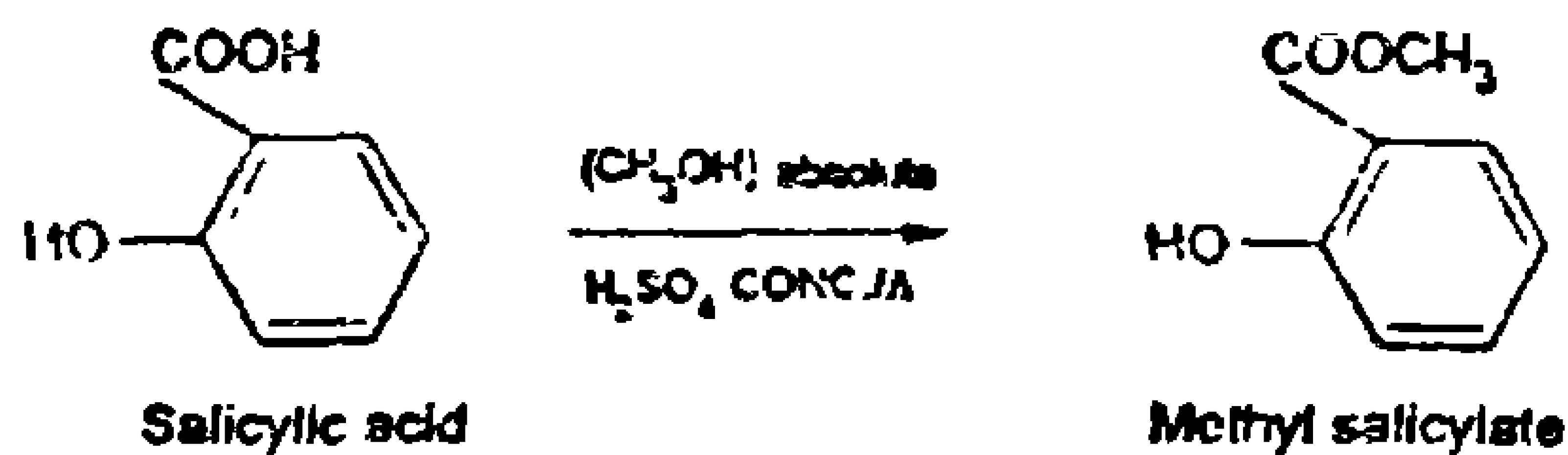


◆المسار الثاني

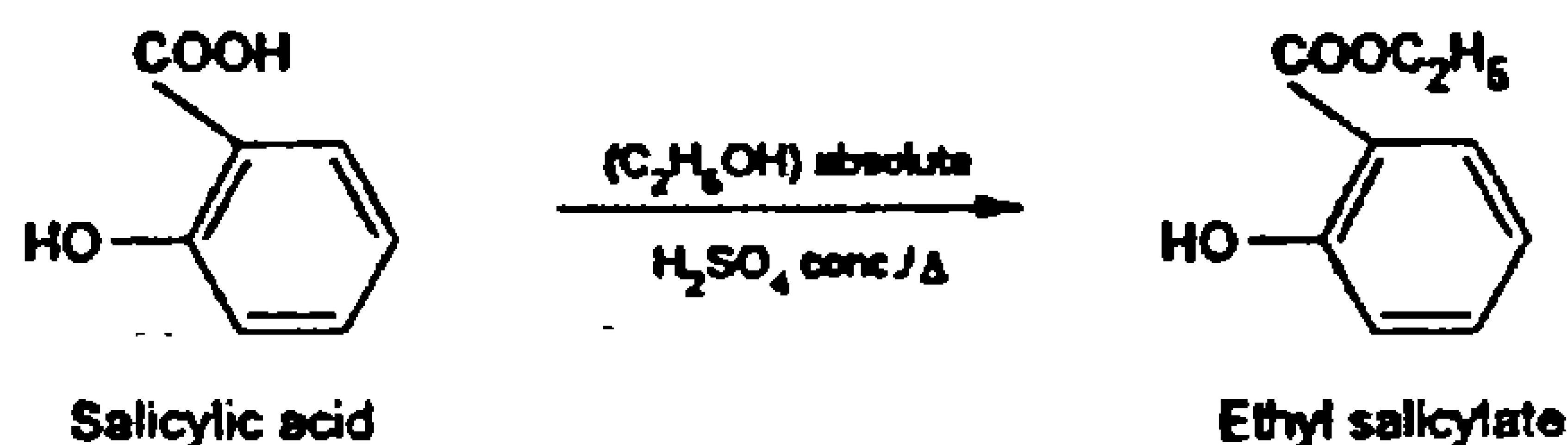


Preliminary reactions التفاعلات الاولية

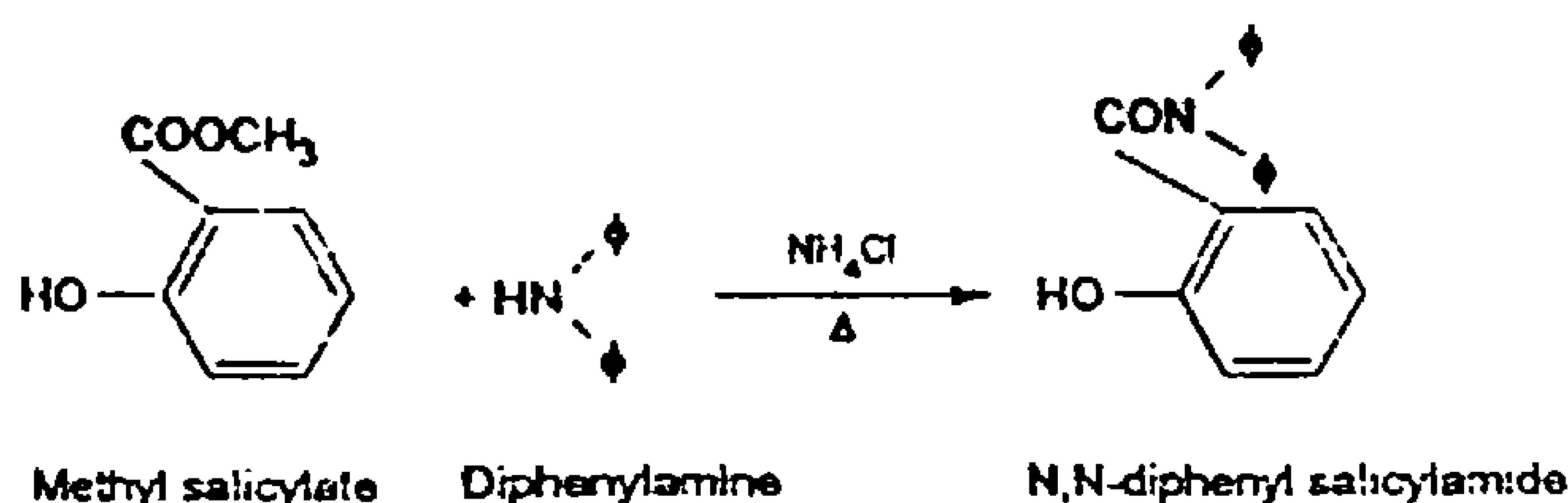
◆ تجهيز ميثيل ساليسيلات methyl salicylate



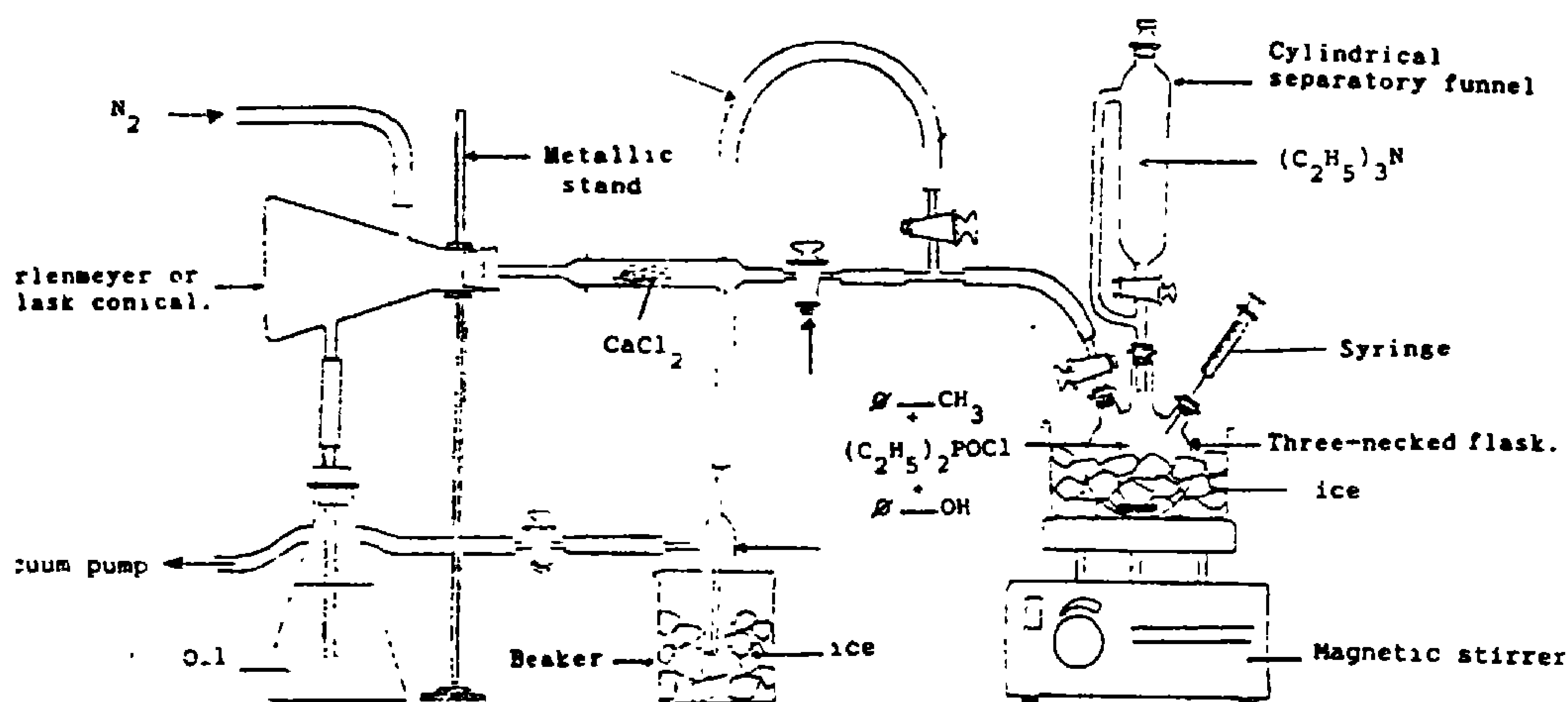
◆ تجهيز اثيل ساليسلات **ethyl salicylate**



◆ تحضير ن و ن-داي فينيل ساليسيل اميد



وحدة تخليق المركبات الفوسفورية العضوية المقترحة موجودة في شكل (١٠-١)



شكل (١٠-١) Digram of the glass unit use in the synthesis of the organophosphorus compounds.

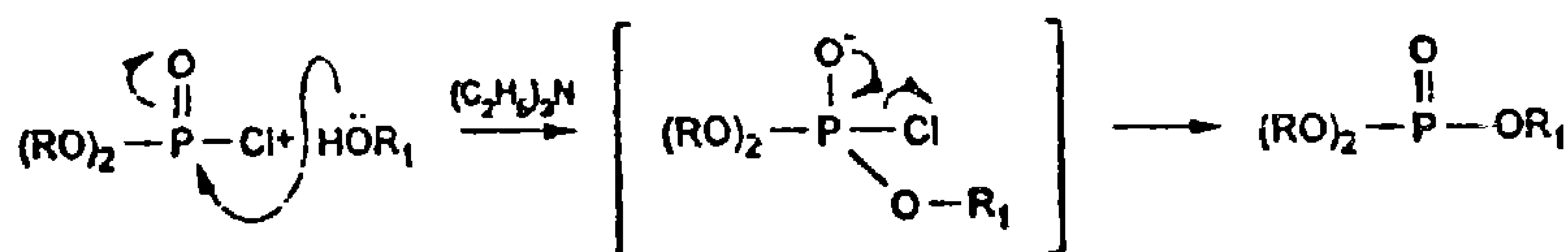
شكل (١٠-١) رسم تخطيطي للوحدات الزجاجية المستخدمة في تخليق المركبات الفوسفورية العضوية

✍ النتائج التي تحصل عليها السيد / ولاء عبد الغني

** تخليق التراكيب المقترحة من المركبات الفوسفورية العضوية

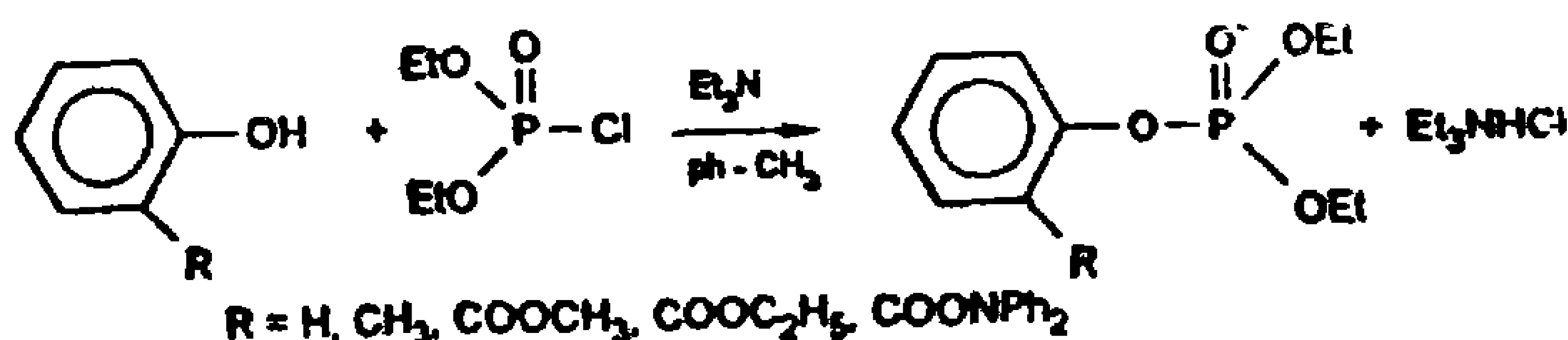
* الميكانيكية العامة للتفاعل **General mechanism of reaction**

هذا التفاعل الاكثر شيوعا يستخدم في تخليق الاسترات ليس فقط حامض الفوسفوريك ولكن ايضا مع احماض الفوسفور الاخري التي تستخدم بشكل مناسب في الحصول علي كلوريدات الفوسفور. بعض القواعد مثل كربونات الصوديوم والتراي ايثل امين تستخدم كمواد لفقد الكلورة dehydrochlorinating agents. املاح مركبات الهيدروكسي تستخدم كذلك.



- الميكانيكية الخاصة للتفاعلات **Specific:**

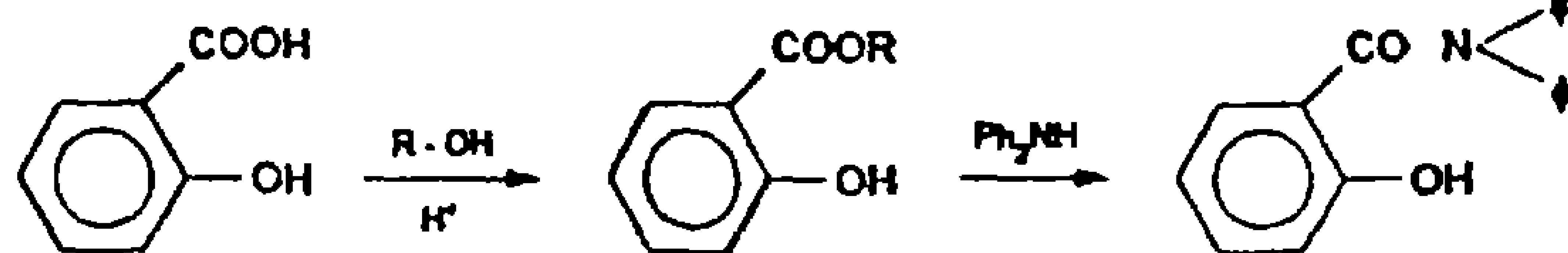
مركبات داي اثيل اريل فوسفات تستخدم في هذا العمل قد خلقت بواسطة تفاعل الفينول الاحلالي اورثو المختلفة مع أو أ-داي اثيل كلوروفوسفات في وجود تراي اثيل امين كقاعدة كي ترسب الحامض الايدروكلوريك الناتج كما هو واضح في المعادلة التالية:



التفاعل يسير بهدوء في التولوين علي درجة حرارة الغرفة او اقل منها وبانتاجية جيدة. زيادة أوأ-داي اثيل كلوروفوسفات تزال بالغسيل مع حامض الايدروكلوريك المخفف. ثم اختيار احلالات الاورثو حيث ان معظم الدراسات السابقة تناولت احلالات بارا-وميتا.

- **تجهيز المواد المتفاعلة الاولية preliminary reactants**

لقد تم تجهيز المركبات الفينولية مع استر الاورثو او مجموعة الاميد من حامض الساليسيليك تبعا للمعادلات الاتية:

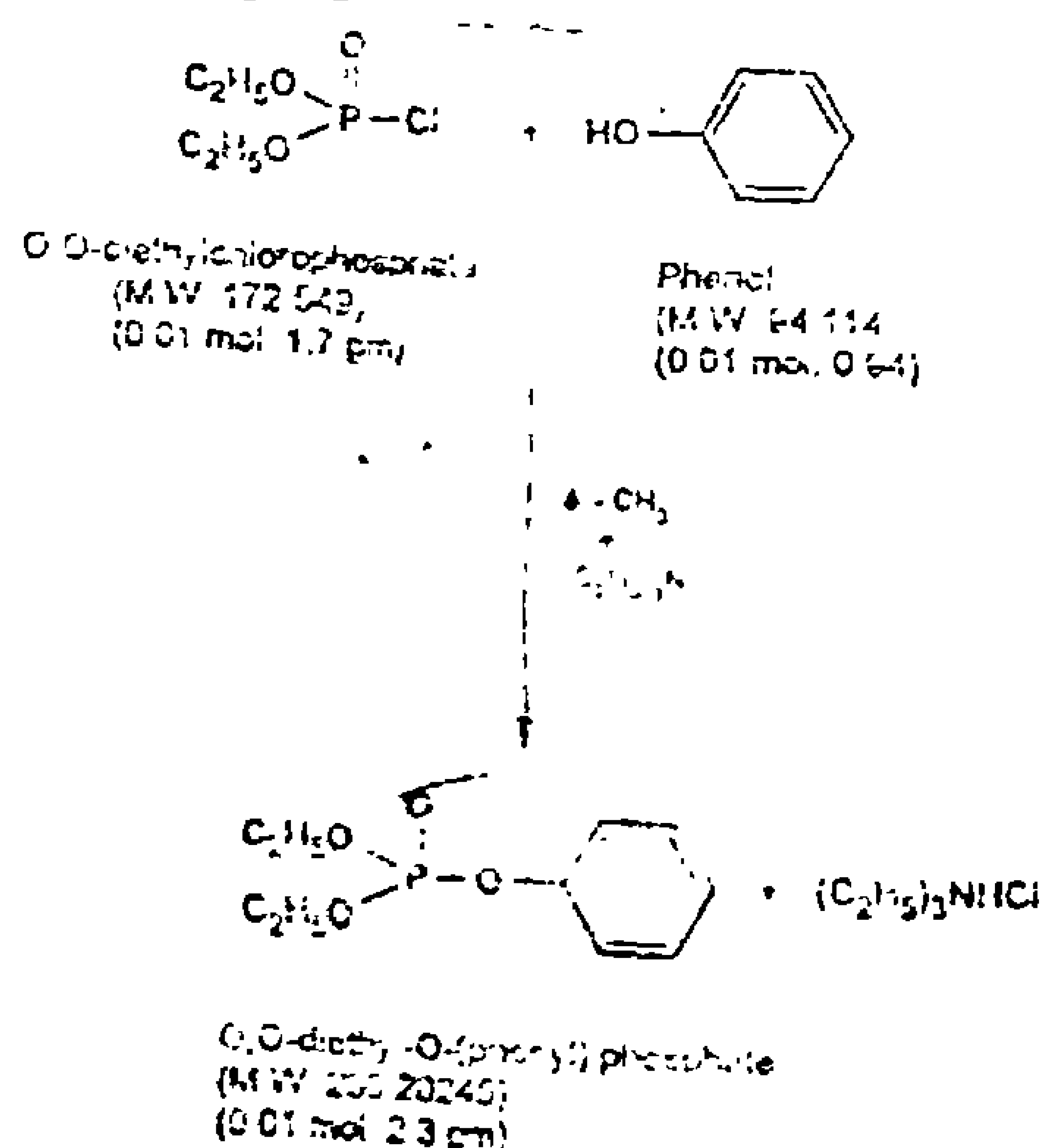


R = Me, Et

تم استرة حامض الساليسيليك مع زيادة من الميثانول او الايثانول لتاكد اكتمال التفاعل يتم ازالة حامض الساليسيليك غير المتفاعل بالغسيل مع بيكربونات صوديوم مائية. الميثيل ساليسيلات الناتج بتفاعل اسرع في الاثيل ساليسيلات مع الداي فينيل امين للحصول علي بلورات الداي فينيل اميد.

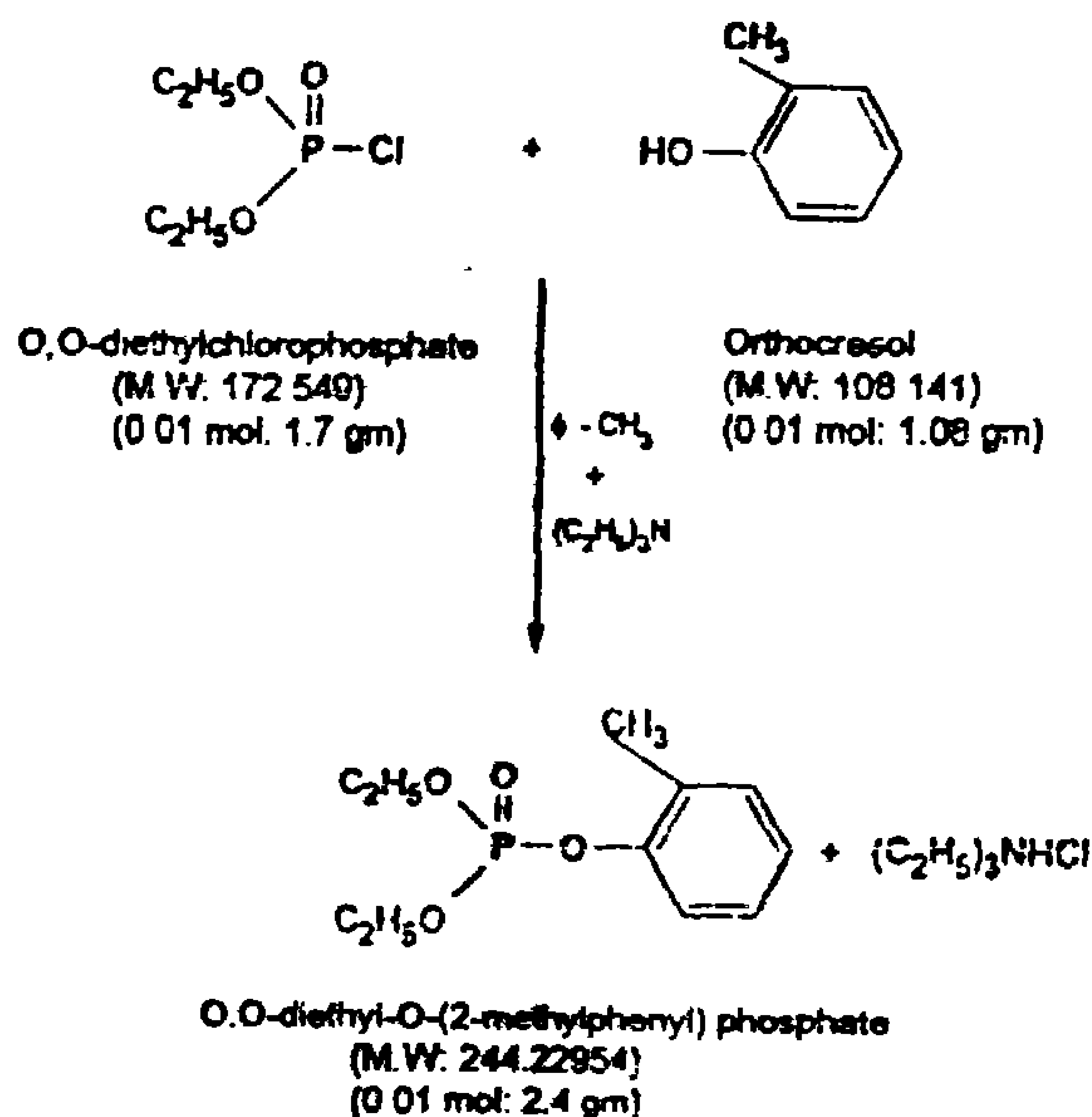
- **تخليق أوأ-داي اثيل -أ-(فينيل) فوسفات:**

تم تخليق هذا المركب بتفاعل أوأ-داي اثيل كلوروفوسفات مع الفينول في وجود تراي اثيل امين والتولوين كي يتحقق تفاعل فقد الكلور والايدروجين. هذا التفاعل يحدث في المعمل علي درجة حرارة (صفر-٥°م) لمدة ٢٠ دقيقة وثلاثة ساعات علي درجة حرارة الغرفة. المحصول الناتج حسب علي انه ٢,٨جم بينما المحصول الفعلي كان ٢و١جم مما يعني ٥٤,٥% فقط. التفاعل موضح في المعادلات التالية:



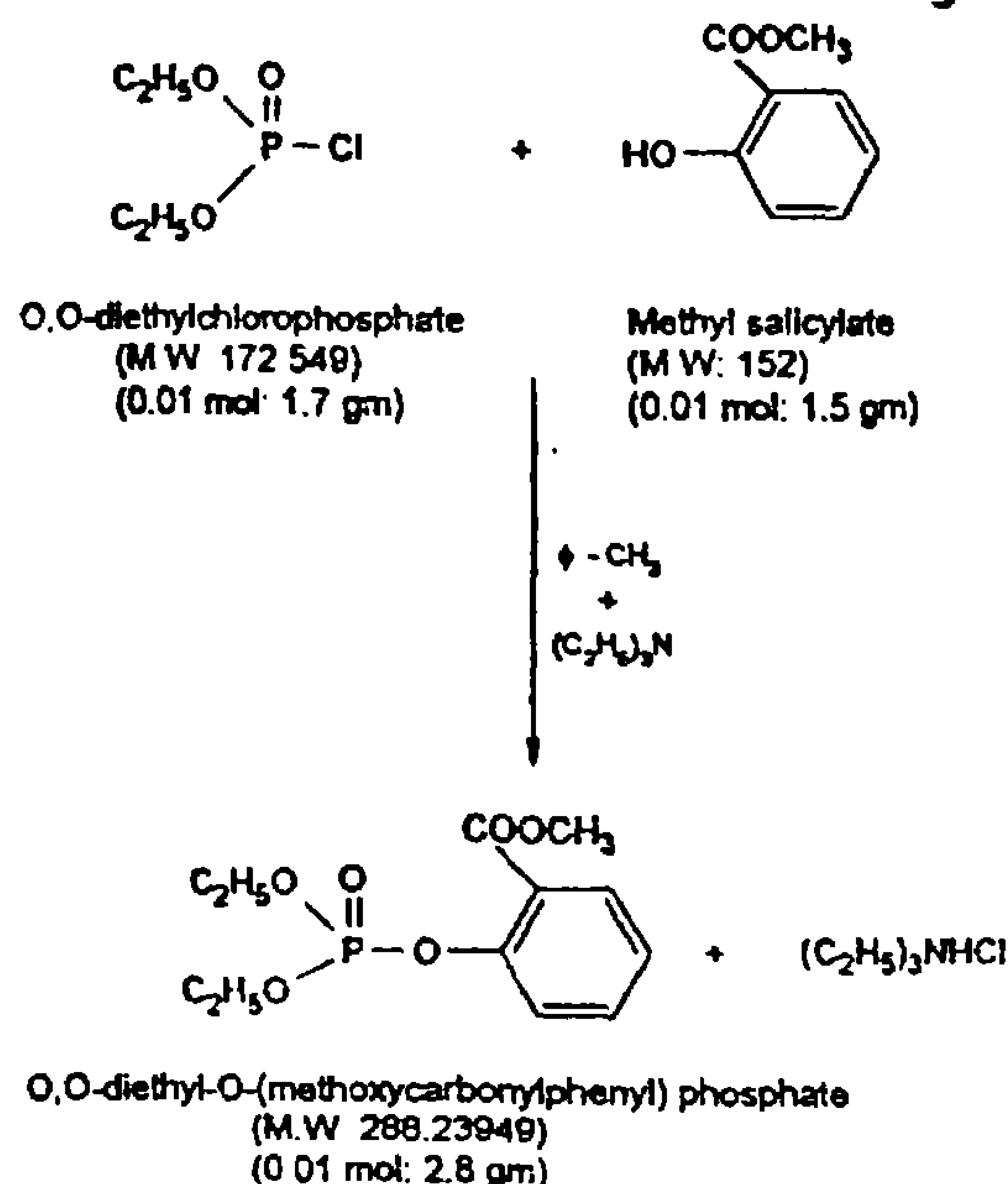
- **تخليق أو أ-داي اثيل -أ-(٢-ميثيل فينيل) فوسفات:**

تم تخليق هذ المركب بتفاعل أو أ-داي اثيل كلوروفوسفات (قاعدة وسطيه) مع الاورثو كريزول (الوزن الجزيئي ١٠٨,١٤١) في وجود نفس العمال المساعد كما ذكر في السابق التراي اثيل امين والتولوين. تحدث فقد يد كل تحت حرارة (صفر-٥°م) لمدة ٢٠ دقيقة وثلاثة ساعات علي درجة حرارة الغرفة. المحصول النظري كان ٢,٣٨ جم بينما المحصول الفعلي وصل ١,١ جم يمثل ٤٦,٢% التفاعل موضح في المعادلات الاتية:



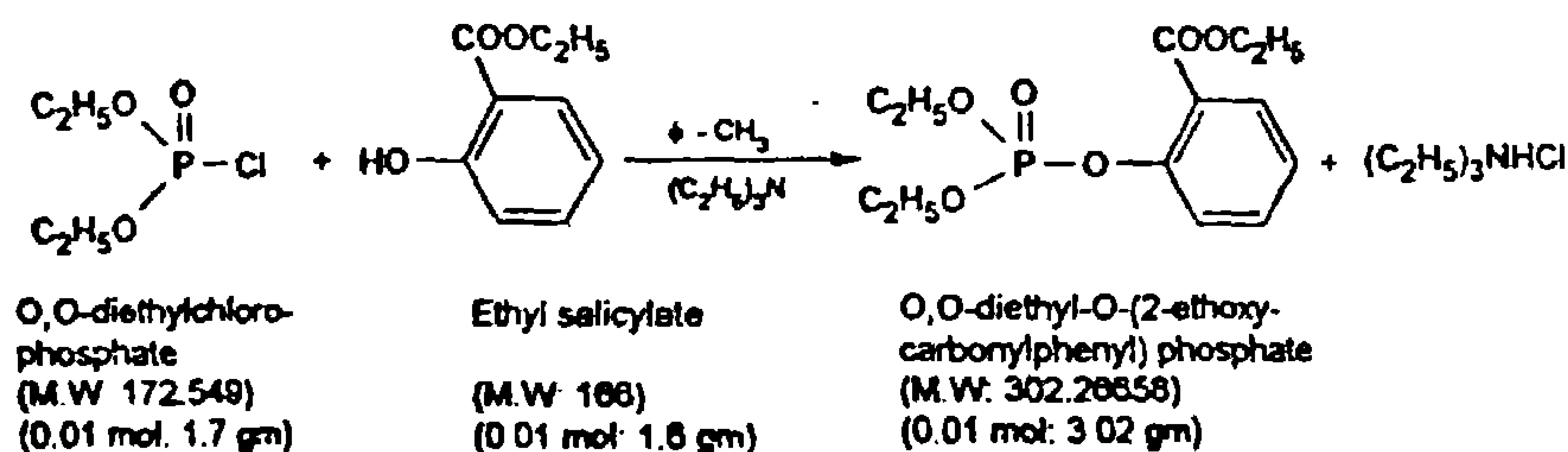
- **تخليق أو أ-داي اثيل-أ_٢-ميثوكسي كربونيل فينيل) فوسفات**

تم تخليق هذا المركب بالتفاعل بين أو أ-داي اثيل كلورو فوسفات (الوزن الجزئي ١٧٢,٥٤٩) والميثيل ساليسيلات (الوزن الجزئي١٥٢) في وجود المواد المساعدة تراي اثيل امين والتولوين. مع فقد يد كل dehydrochlorination ينتج هذا المركب. المحصول النظري كان ٢,٨ بينما وصل المحصول الفعلي ١,٢ جم تمثل ٤٢,٨%. التفاعل موضح في المعادلات التالية:



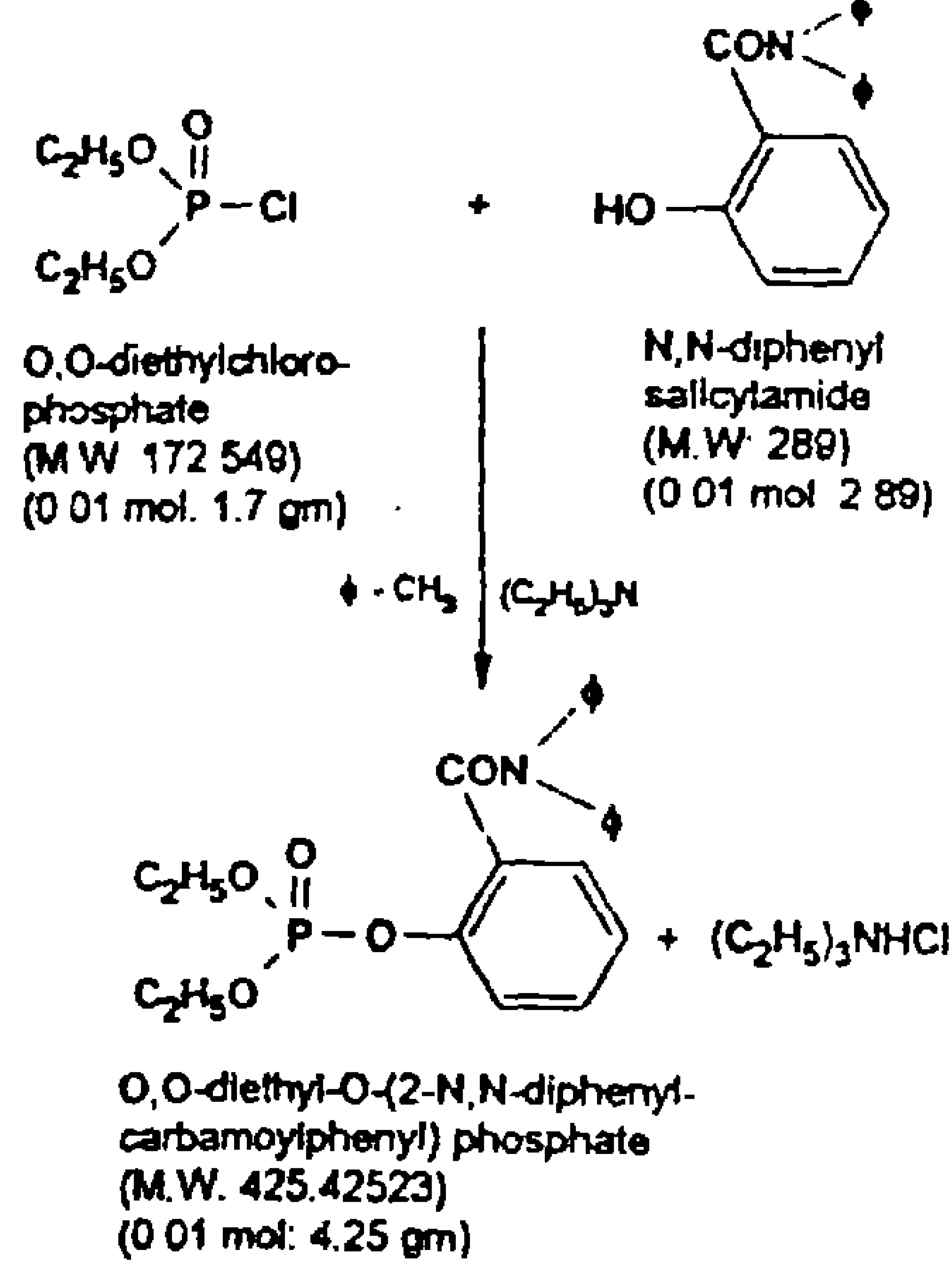
- **تخليق أو/أ-داي اثيل-أ-(٢-ايزوكسي كاربونيل فينيل) فوسفات**

تم تخليق هذا المركب باسترة او تفاعل استرة بين أو/أ-داي اثيل كلورو فوسفات (الوزن الجزئي ١٧٢,٥٤٩) والاثيل ساليسيلات (الوزن الجزئي ١٦٦) في وجود المواد المساعدة تراي اثيل امين والتولوين. مع فقد يدخل ينتج المركب. المحصول النظري المتوقع ٢,٨ جم بينما المحصول الفعلي وصل ١,٤ جم بنسبة ٤٨,٢%. التفاعل موضح في المعادلات التالية:



• **تخليق أوأ-داي اثيل -أ(٢-ن و ن-دايفينيل كرباموبل فينيل) فوسفات:**

تم تخليق هذا المركب بعملية استرة بين أوأ-داي اثيل كلوروفوسفات و ن ون-دايفينيل ساليسيل اميد (الوزن الجزيئي ٢٨٩) في وجود التراي اثيل امين والتولوين. فقد يد كل يؤدي الي انتاج هذا المركب. المحصول النظري المتوقع كان ٤.١ جم بينما وصل المحصول الفعلي ١,٧ تمثل ٤١,٤%. خطوات وميكانيكية التفاعل موضحة في المعادلات التالية:



خلاصة القول ان عملية الاستر بين القاعدة الوسطية أوأ- داي اثيل كلوروفوسفات كشق حامض الفوسفوريك ذات الوزن الجزيئي ١٧٢,٥٤٩جم (٠,٠١ مول : ١,٧جم) والشقوق الكحولية المختلفة في وجود تراي اثيل امين والتولوين تنتج مركبات فوسفورية عضوية مختلفة بسبب الشق الكحولي المشترك في التفاعل. عملية فقد الكلور والايدروجين (يد كل) هي التفاعل الرئيسي في العملية. بالنسبة للمحصول الفعلي الناتج فقد وصل النسب الاتية:

54.5% (O,O-diethyl-o-(phenyl) phosphate), 64.2% (O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate), 42.8% (O,O-diethyl-O-(2-methoxy-carbonylphenyl) phosphate), 48.2% (O,O-diethyl-O-(2-ethoxy-carbonylphenyl) phosphate) and 41.4% (O,O-diethyl-O-(2-N,N-diphenylcarbamoylphenyl) phosphate).

** تعريف وتطابق المركبات الفوسفورية العضوية

* التعريف بالكروماتوجرافي الغازي .G.C وتقدير النقاوة Purity

النتائج المدونة في جدول (١٠-١) توضح النقاوة العالية للمركبات المخلقة حيث وصلت ٩٦,٣٥ ، ٩٤,٠٢ ، اكثر من ٩٨ ، اكثر من ٩٨ ، ٩٨% في حالة المركبات.

O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate, O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate, O,O-diethyl-O-(2-methoxycarbonylphenyl) phosphate, O,O-diethyl-O-(2-ethoxycarbonyl-phenyl) phosphate and O,O-diethyl-O-(2-N,N-diphenylcarbamoyl-phenyl) phosphate,

جدول (١٠-١): نقاوة وخصائص وفصل المركبات الفوسفورية العضوية باستخدام الكروماتوجرافي الغازي المجهز بالكاشف اللهب المتاين FID

Chemical structure	area under peaks				Purity (%)	Rt (min.)
	Total	Solvent	Organo-phosphorus compounds	Impurities		
O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	7493974	6846767	621699	23508	96.35	4.147
O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	6631744	6201636	404420	25689	94.02	5 457
O,O-diethyl-O-(2-methoxy-carbonylphenyl) phosphate	6267919	5873143	394776	—	>98	11 813
O,O-diethyl-O-(2-ethoxy-carbonylphenyl) phosphate	7592832	6974721	618111	—	>98	11 832
O,O-diethyl-O-(2-N N-diphenyl-carbamoylphenyl) phosphate	5949438	5367298	581140	—	>98	5 655

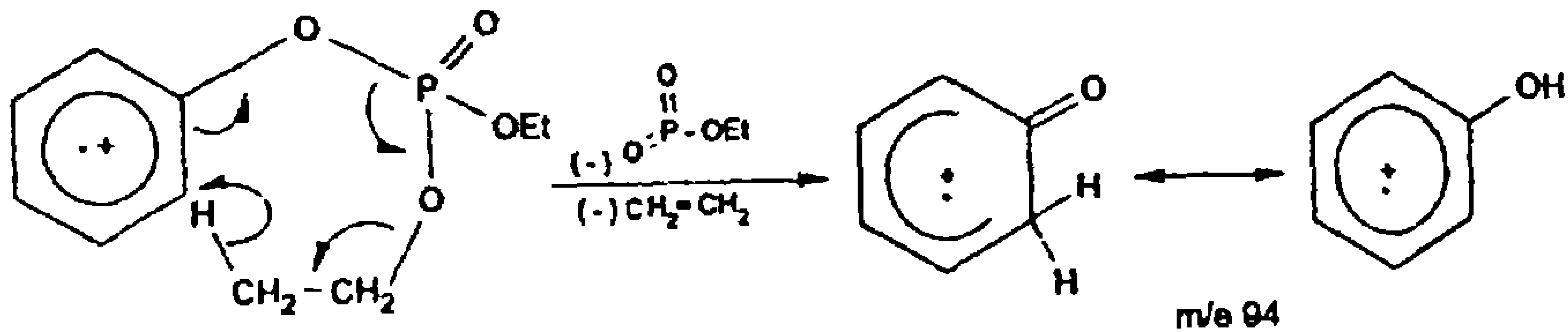
الجدول يشمل مساحة الكروماتوجرامات تحت قمة كل منها وهي توضح مساحة المذيب والمركبات الفوسفورية والشوائب والمساحة الكلية ومنها تم حساب الشوائب % والنقاوة % لكل مركب. يوضح الجدول كذلك وقت مسك كل مركب في عمود الفصل الكروماتوجرافي في جهاز GC وقد وجدت متباينة ويطلق عليها Retention time او Rt وهي تساوي بالترتيب ٤,١٤٧ ، ٥,٤٥٧ ، ١١,٨١٣ ، ١١,٨٣٢ ، ٥,٦٥٥ دقيقة وهذا يعني ان الفصل جيد ولا يوجد تداخل بين المركبات والمفصولة وبعضها.

❖ **التحليل بالكروماتوجرافي الغازي ومطياف الكتلة GC-MS analysis**

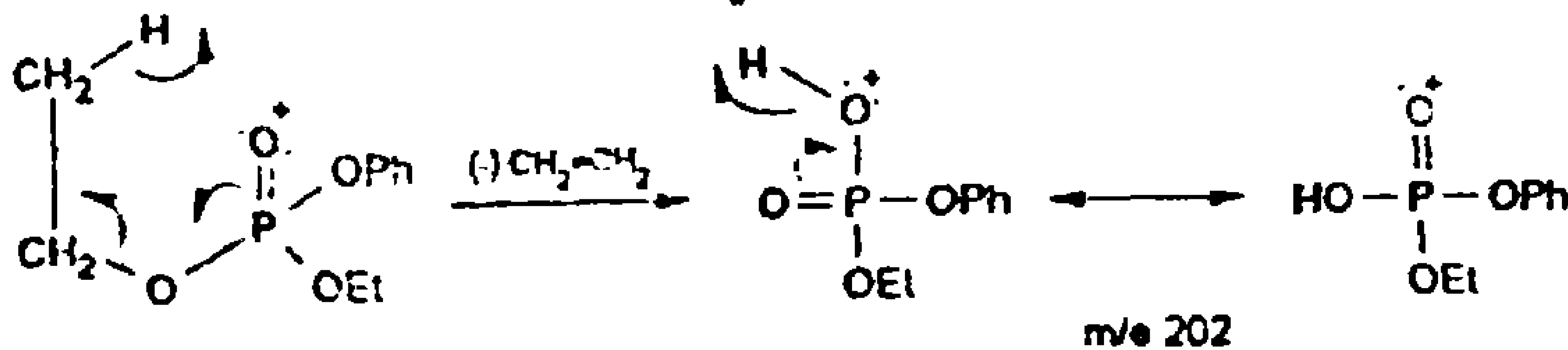
لقد استخدم تحليل GC-MS لتقدير درجة النقاوة ومدي مطابقة التركيب الجزيئي. لقد كان الفصل بالكروماتوجرافي الغازي جيدا بكل المقاييس بما يسمح بالتقدير الدقيق. لقد استخدمت طريقة تاثير الالكترون (Et) Electron impact في التحليل. لقد تم تعريف القمم الكبري في طيف كل مركب للتاكد من مطابقة التركيب.

** **تحليل مطياف الكتلة للمركب أوأ-داي اثيل -أ-(فينيل) فوسفات**

الايون الناتج تم تثبيتة بالرنين التالي:

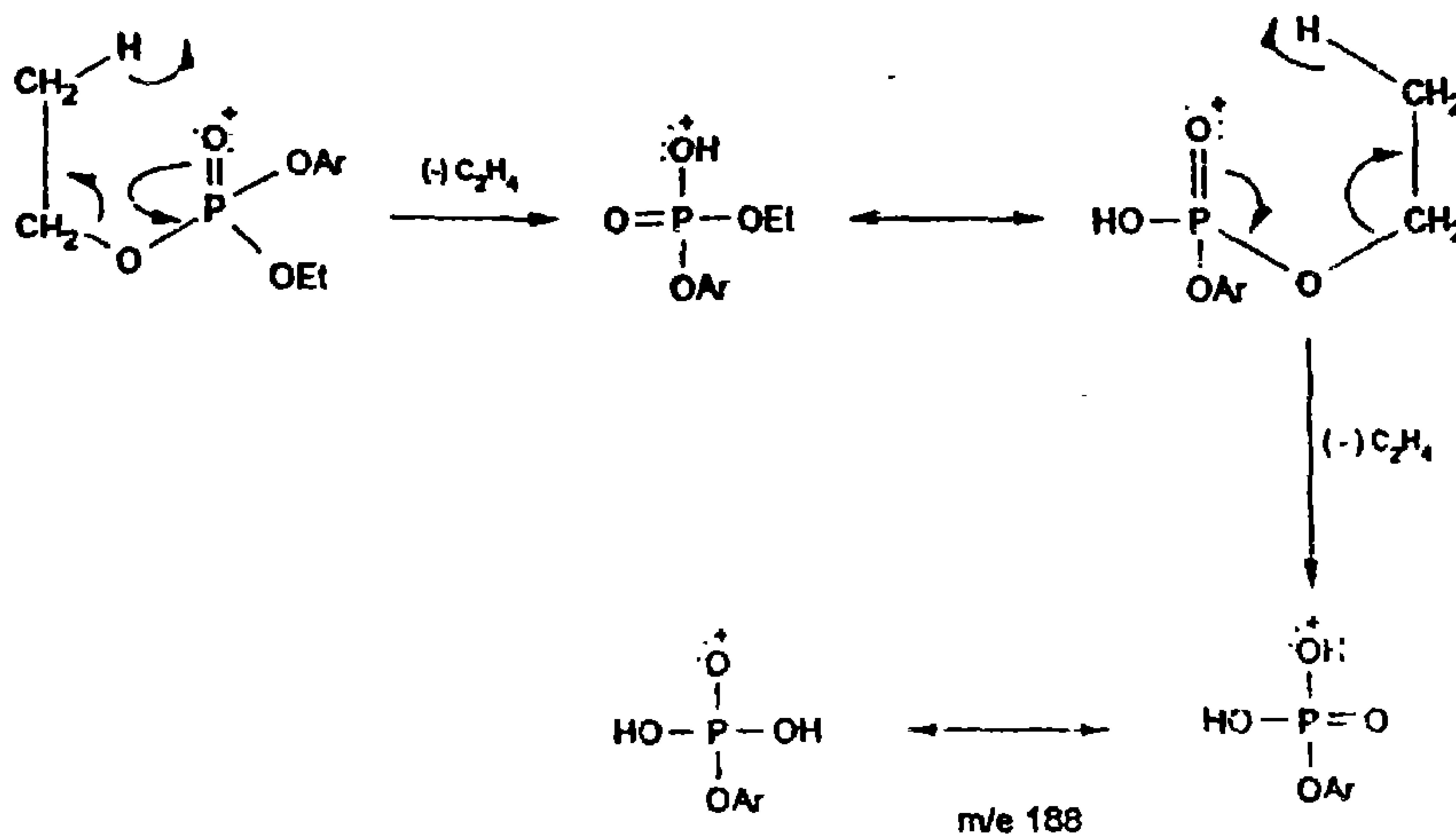


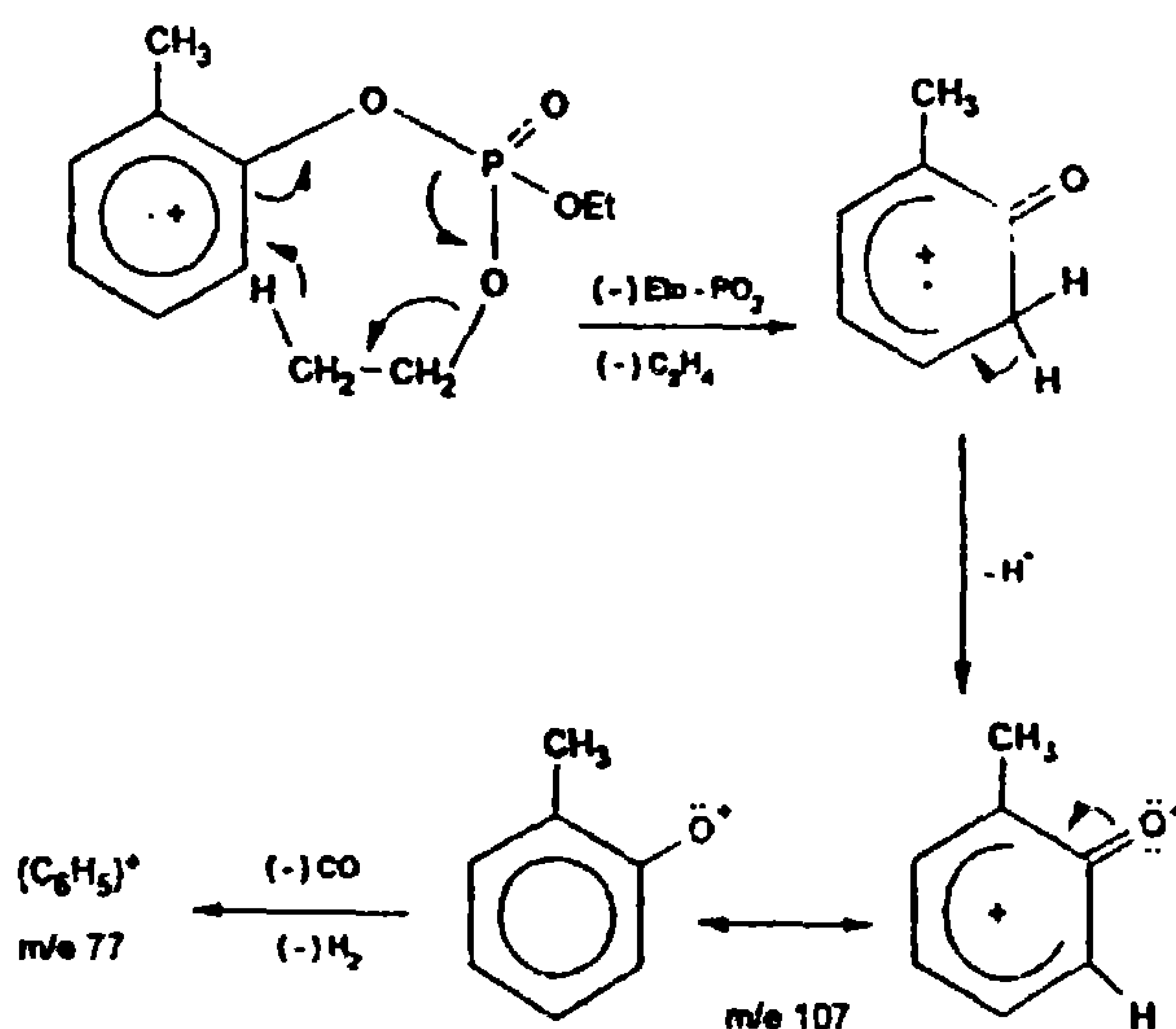
فقد جزئ الاثيلين فقط باعادة ترتيب Me Lafferty يعطي الايون المسئول عن القمة الصغري m/e 202 بينما M-Et الايون يعطي قمة عند m/e 201



**** تحليل مطياف الكتلة للمركب أ-أ-داي اثيل -أ- (٢-ميثيل فينيل) فوسفات**

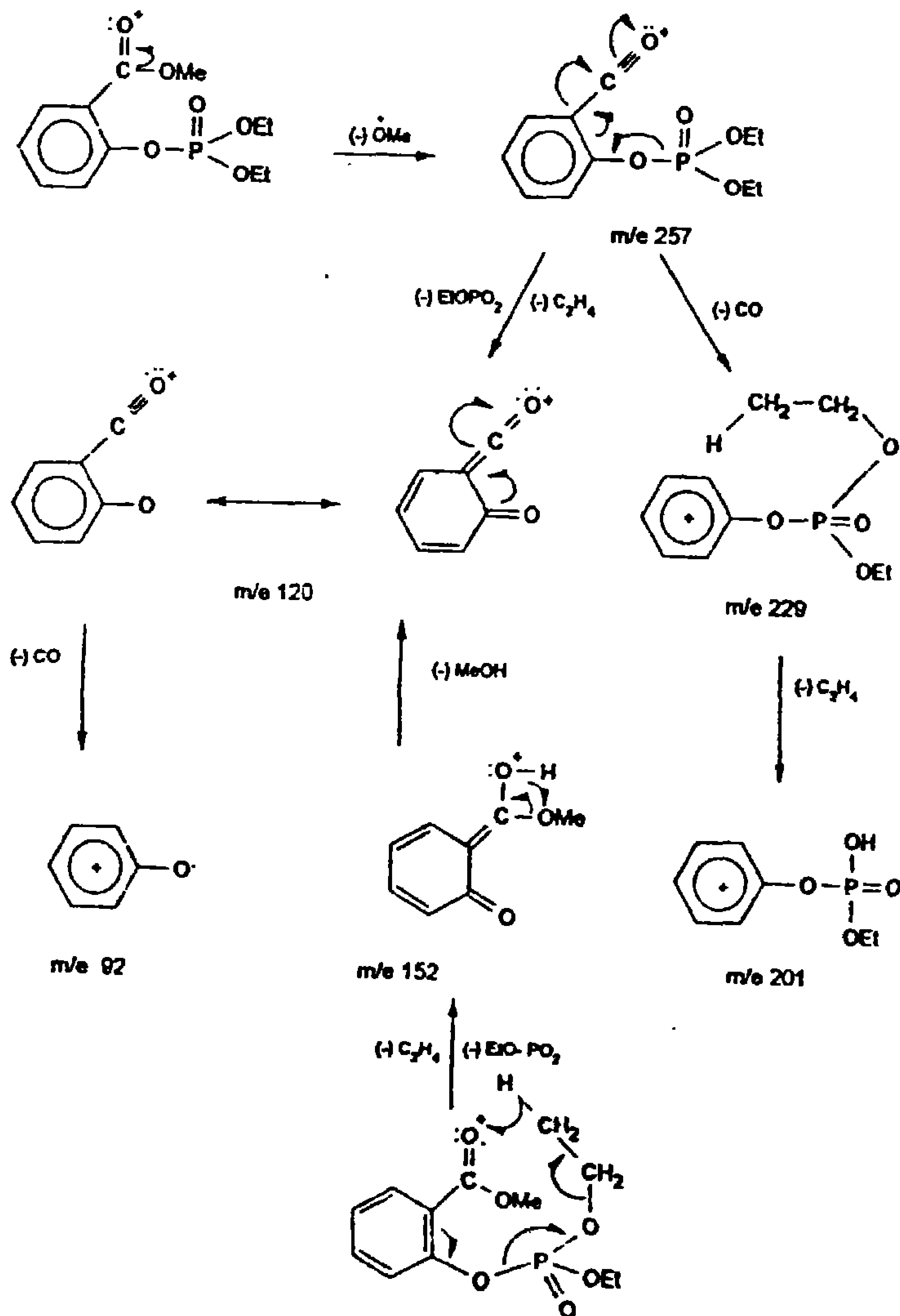
القمة للايون الجزيئي البروتوني عند m/e 245 هو القمة الرئيسية في هذا الطيف والذي يوضح ثباتة. الايون m/e 188 يتكون بتتابع اعادة التركيب Mc Lafferty كما هو موضح في المعادلات التالية: عندما يفقد الايون الجزيئي مجموعة ك٢ يد٤ وجزيئات Et-PO2 متبوعا بفقد ذرة الايدروجين فانة يكون ايون m/e 107 الذي يتحلل الي ايون m/e 77 كما في المعادلات الثانية.





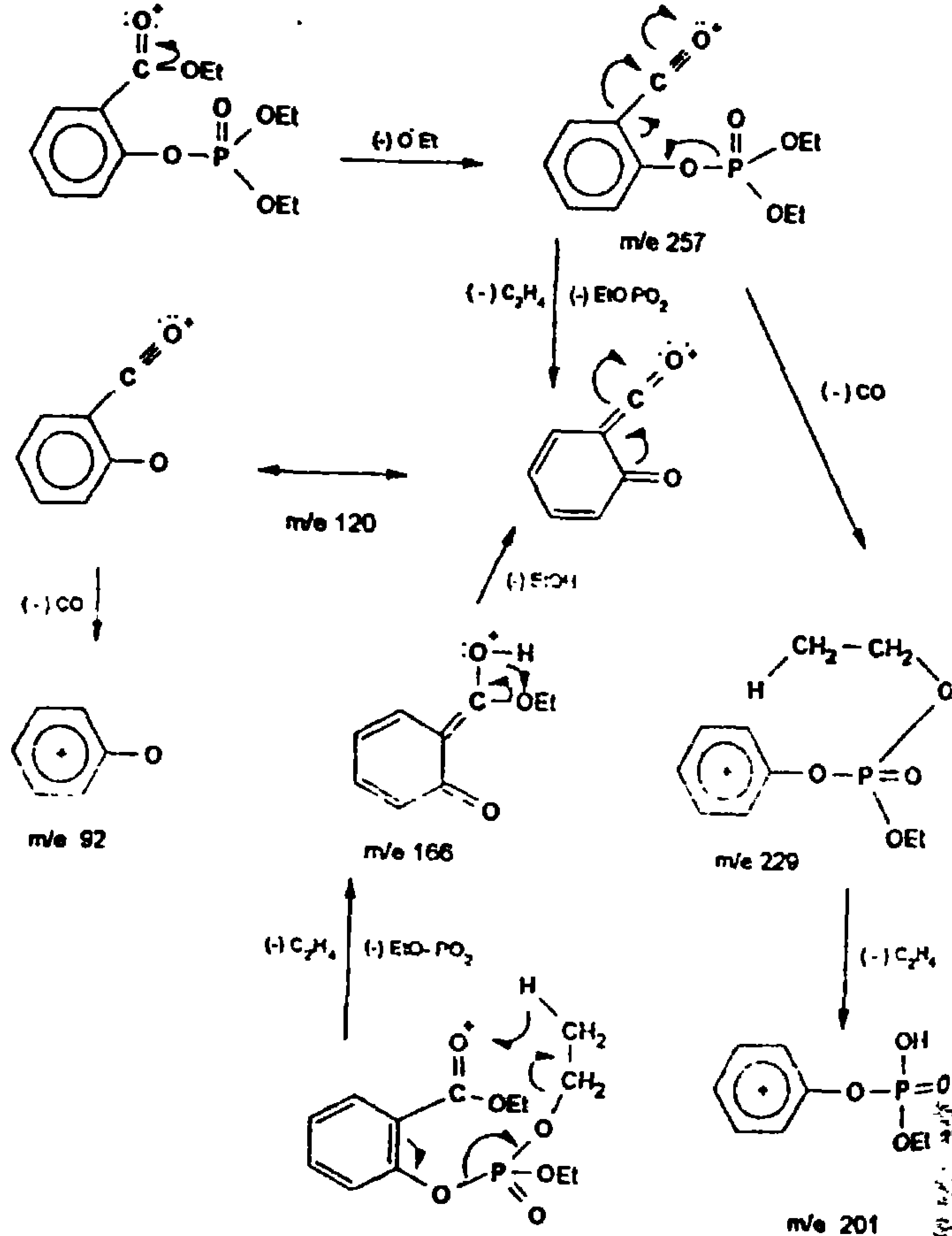
**** تحليل طيف الكتلة للمركب أوأ-داي اثيل -أ- (٢-ميثوكسي كاربونيل فينيل) فوسفات**

الايون الجزئي البروتوني m/e 289 يفقد مجموعة (Ome) ويتبع ذلك جزئ اول اكسيد الكربون للحصول علي قمم عند m/e 257 ، m/e 229 علي التوالي. يمكن ان يفقد كذلك ك٢ يد٤ و EtoPO2 للحصول علي ايون m/e 152. الايون m/e 201 يتكون من ايون m/e 229 بازالة ذرة ايدروجين ثم يفقد جزئ ك٢ يد٤. ايون m/e 120 يمكن ان يفقد كذلك جزئ اول اكسيد الكربون للحصول علي ايون m/e 92.



** طيف الكتلة للمركب أوأ–داي اثيل –أ–(٢–اثيوكسي كربونيل فينيل) فوسفات

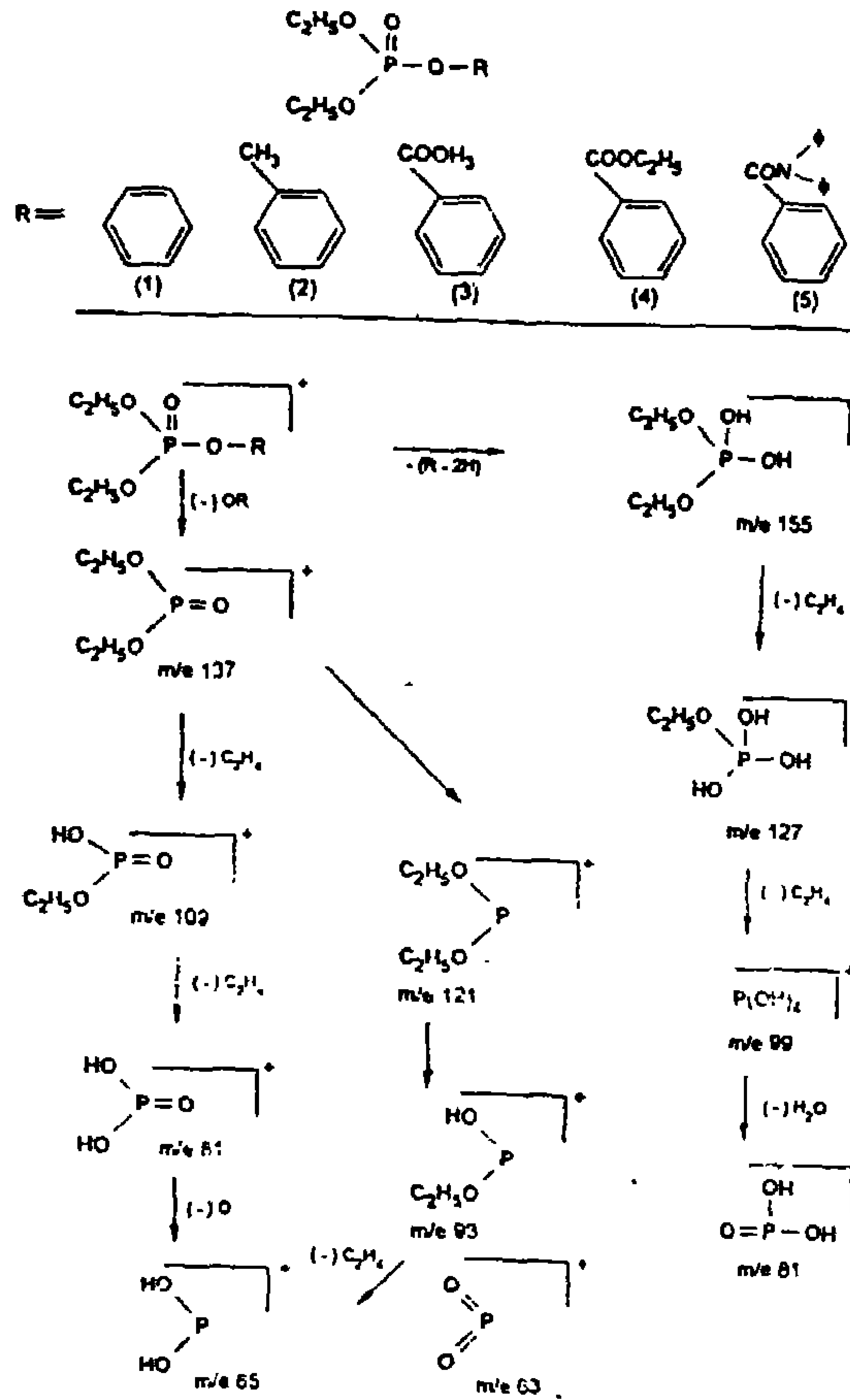
القمة الجزئيئية للايون غائبة في هذا الطيف حيث ان القمة القاعدة هي ايـــون (M-OEt) عند m/e 257 والتي لها نفس نظام الانهيار كما في المركب السابق.



** مطياف الكتلة للمركب أوأ–داي اثيل–أ–(٢–ن و ن–دايفينيل كربامويل فينيل) فوسفات

الايون الجزيئ غير ثابت والقمة غائبة. يحدث انقسام اولي عند الرابطة بيتا الي حلقات فينيل علي النتروجين مع ازالة ذرة الايدروجيـــن للحصول علي ايـــون (ph2NH)+ الخاص m/e 169 والذي يتحلل بعد ذلك الي ايون +C2H5 عند m/e 65.

- مسارات التجزئ الشائعة للمركبات الفوسفورية العضوية المخلقة موجودة في الشكل (١٠-٢).



شكل (١٠-٢): مسارات التجزئ الشائعة للمركبات الفوسفورية العضوية المخلقة.

- التركيب الشائعة والايونات الشائعة والايونات الموضحة للمركبات المخلقة موضحة في الجدول (١٠-٢) ولا داعي لوضع طيف الكتلة للمركبات الفينولية في هذا المقام.

جدول (١٠-٢): التراكيب والايونات الشائعة ومواصفات الايونات للمركبات الفوسفورية العضوية المخلقة.

$(R_1O)_2P(=O)-O-R_2$	R_1: C_2H_5; R_2: phenyl (1)	R_1: C_2H_5; R_2: CH_3-phenyl (2)	R_1: C_2H_5; R_2: $COOCH_3$-phenyl (3)	R_1: C_2H_5; R_2: $COOC_2H_5$-phenyl (4)	R_1: C_2H_5; R_2: $CON(\phi)_2$-phenyl (5)
Common Ions (m/e)	Relative intensity (percent)				
63	2 6	2 8	4 0	4.3	5 7
65	9 6	5.6	3 6	6 1	13 8
81	6 7	8 6	3 4	8 5	-
93	1 6	-	3 2	4 3	-
99	4 4	2.0	0 3	1 9	-
109	3 8	3.8	2 9	7 1	-
121	1 7	1 0	9 8	14 0	-
127	3 1	2 2	0 6	2 1	0 3
137	-	0 6	0 1	0 9	-
155	0 3	-	0 4	1 3	1.7
Characteristic ions (m/e)					
77	2 9	19 5	2 2	1 9	11 7
92	0 5	1 5	18 8	28 2	0.2
94	28 9	-	1 1	-	-
107	2 1	47 9	0 5	0 5	-
120	-	0 5	32 9	38 9	-
152	-	1 8	15.4	-	-
166	-	-	-	9 6	7 8
169	-	1 6	-	-	100 0
158	0 4	23 2	-	-	-
201	4 8	5.1	21 1	45 1	-
202	6 3	0 6	1.9	7 7	-
229	0 9	2.1	10 5	18 0	-
257	-	-	53 5	78 7	-
M+	55 8	49 4	17 0	27 1	-

❖ التحليل بالاشعة تحت الحمراء FT-IR

لقد تم تعريف خصائص القمم المفصولة وكل الطيف ذات صفات شائعة عند تكرارات معنية وسوف وصفها بالانجليزية بدلا من وضع صور الطيف.

1- FT-IR spectrum analysis of O,O-diethyl –O-)phenyl) phosphate:

This compound gave the basic peaks for all other compounds which can be assigned as follows: 3067 cm^{-1} (=C-H str.), 2987 and 2919 cm^{-1} (C-H str.), 1593 and 1488 cm^{-1} (P=O str.), 1284 and 1213 cm^{-1} (C-O str.), 1044 cm^{-1} (P-O-aryl), 941 cm^{-1} (P-O-alkyl), and 755 cm^{-1} (=C=H out of plane). (Fig. 13).

2- FT – IR spectrum analysis of O, O- diethyl 1-0-(2- methyl-pheneyl) phosphate

It gave similar characteristic absorption bands at 3069 cm-1 (= C-H str.), 2986 and 2918 cm-1 (C-H str.), 1950 and 1484 cm-1 (C = C str.), 1383 cm-1 (P=O str.), 1286 and 1173 cm-1 (C-O str.). 1042 cm-1 (P-I-aryle), 944 cm-1 (P-O-alkyle), and 811 cm-1 (= C-H out of plane). Fig. 14).

3.FT-IR spectrum analysis of O, O-diethyl-O-(2 methoxy-carbonylphenyl) phosphate:

The bands are observed at 3077 cm-1 (= C-H str.), 2987 cm-1 (C-H str.), 1727 cm-1 (C=O str.), 1597 and 1450 cm-1 (C= C str.). 1383 cm-1 (P = O str.), 1297 cm-1 (C – O str.), 1037 cm-1 (P – O-aryl), 937 cm-1 (P-O-alkyl), and 779 cm-1 (= C-H out of plane). Fig. (15).

4. FT-IR spectrum analysis of 0.0-diethyl O- (2- ethoxy-carbonylphenyl) Phosphate:

It has similar structure and thus similar absorption bands to those of the previous compound. These bands are abserved at 3080 cm-1 (= C-H str.), 2987 and 2916 cm-1 (C-H str.), 1726 cm-1 (C=O str.), 1598 and 1473 cm-1 (C = C str.), 1381 cm-1 (P = O str.), 1293 and 1143 cm-1 (C-O str.), 1401 cm-1 (P-O-aryl). 945 cm-1 (P-O-alkyl), and 785 cm-1 (= C-H out of plane). Fig. 16).

5. FT-IR spectrum analysis of O, O-diethyl –O-(2- N, N-diphenylcarbamoylpheny) phosphate:

The Characteristic bands are at 3041 cm-1 (=C-H str.). 2922 cm-1 (C=H str.), 1718 cm-1 (C=O str.), 1596 and 1503 cm-1 (C = C str.), 1314 cm-1 (P = O str.), 1170 cm-1 (C-O str.), 1040 cm-1 (P-O-aryl), 958 cm-1 (P-O-alkyl), and 750 cm-1 (= C-H out of plane). (Fig. 17). FT-IR spectra of the used phenolic compounds are presented in the Appendix (4-6).

❖ تقدير الطيف الضوئي في الاشعة فوق البنفسجية

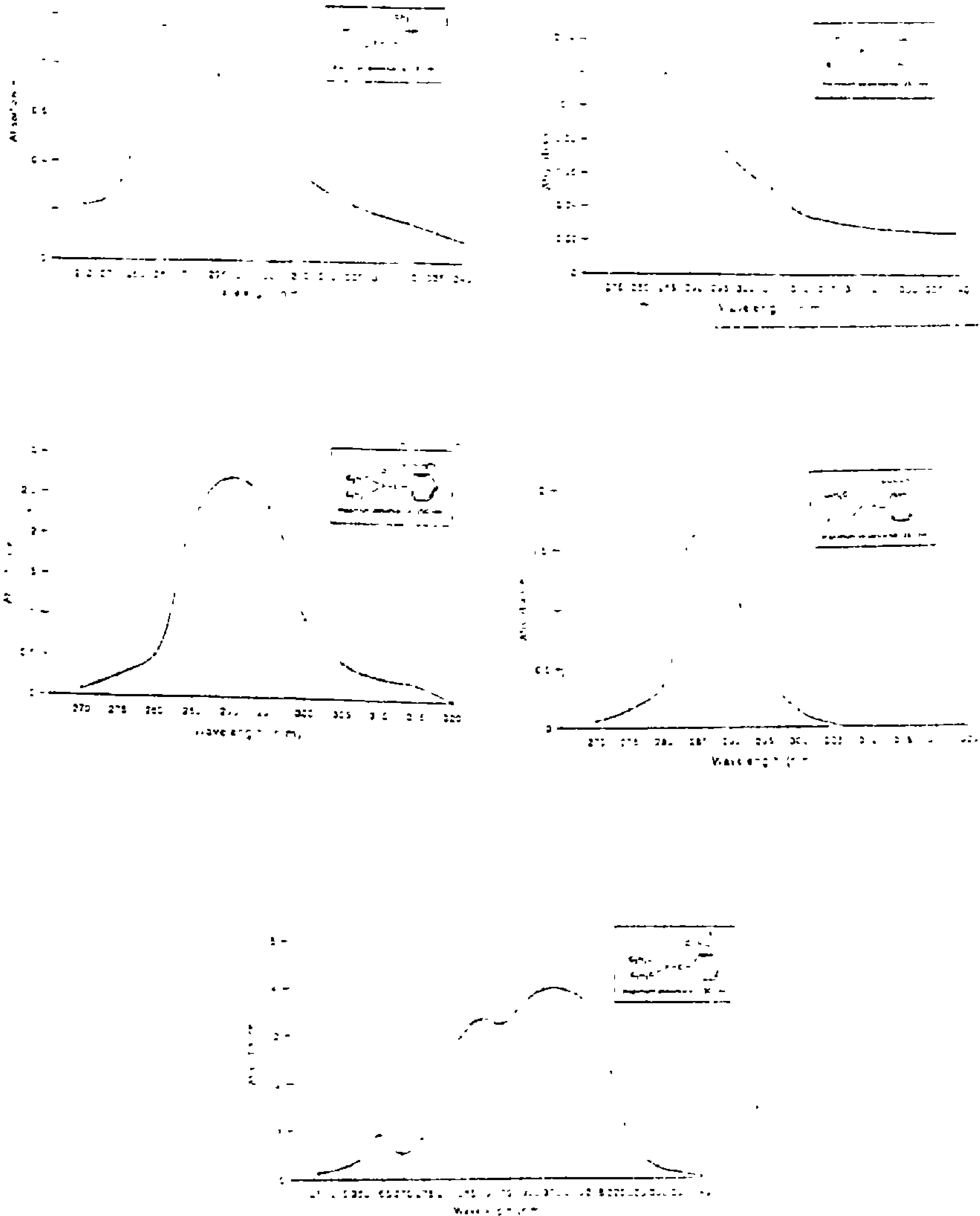
UV Spectrophotometric

النتائج الموجودة في الجدول (١٠-٣) توضح العلاقة بين طول الموجة والامتصاص للمركبات المختلفة. طول الموجة المناسب يختلف تبعا للتركيب الكيميائي لكل مركب. لقد حدث اقصي امتصاص مناسب للطيف عند طول موجة ٢٨٥ نانوميتر للمركبات الثلاثة أو أ-داي اثيل-أ-(٢-ميثوكسي كربونيل فينيل) فوسفات ، أ-أ-داي اثيل-أ-(٢-ميثيل فينيل) فوسفات مع قيم الامتصاص absorbance ١,٦١٩ ، ٠,١١٩ ، ٠,٩٥٧ علي التوالي. من جهة اخري اظهر المركب أو أ-داي اثيل-أ-(٢-ن ون - داي فينيل كاربا مويل فينيل) فوسفات اعلي امتصاص علي موجة ٣٠٥ نانوميتر اما المركب أو أ-داي اثيل-أ-(٢-اثيوكسي-كربونيل فينيل) فوسفات اظهر نفس الاستجابة علي موجة ٢٩٠ نانوميتر مع قيم امتصاص ٣,٩١٣ ، ٢,٧٠٩ علي التوالي.

جدول (١٠-٣): امتصاص المركبات الفوسفورية العضوية المخلقة وعلاقتها بطول الموجة (نانوميتر .n.m) باستخدام الطيف الضوئي للاشعة فوق البنفسجية.

O,O-diethyl-o-(phenyl) phosphate		O,O-diethyl-o-(2-methyl-phenyl) phosphate		O,O-diethyl-o-(2-methoxyc-arbonylphenyl) phosphate		O,O-diethyl-o-(2-ethoxy-carbonylphenyl) phosphate		O,O-diethyl-o-(2-N,N-diphenylcarbamoylphenyl) phosphate	
Wave-length (n.m)	Absor-bance	Wave-length (n.m)	Absor-bance	Wave-length (n.m)	Absor-bance	Wave-length (n.m)	Absor-bance	Wave-length (n.m)	Absor-bance
250	0.000	250	0.000	250	0.000	250	0.000	250	0.125
260	0.000	260	0.000	260	0.000	260	0.000	260	0.399
265	0.000	265	0.000	265	0.000	265	0.000	265	0.907
270	0.000	270	0.000	270	0.000	270	0.000	270	0.526
275	0.046	275	0.257	275	0.160	275	0.257	275	0.849
280	0.064	280	0.519	280	0.358	280	0.519	280	2.370
285	0.119	285	0.957	285	1.619	285	2.223	285	2.960
290	0.104	290	0.878	290	1.255	290	2.709	290	3.311
295	0.079	295	0.756	295	0.550	295	2.358	295	3.215
300	0.062	300	0.631	300	0.143	300	0.981	300	3.612
305	0.051	305	0.504	305	0.031	305	0.450	305	3.913
310	0.037	310	0.369	310	0.007	310	0.270	310	3.913
315	0.032	315	0.280	315	0.001	315	0.195	315	3.612
320	0.029	320	0.227	320	0.000	320	0.000	320	2.197
325	0.027	325	0.188	325	0.000	325	0.000	325	0.683
330	0.026	330	0.157	330	0.000	330	0.000	330	0.240
335	0.025	335	0.119	335	0.000	335	0.000	335	0.120
340	0.025	340	0.087	340	0.000	340	0.000	340	0.041

الشكل (١٠-٣) يوضح العلاقة بين طول الموجة (نانوميتر) وامتصاص المركبات الفوسفورية المخلقة باستخدام جهاز الطيف الضوئي بالاشعة فوق البنفسجية.



شكل (١٠-٣): امتصاص المركبات الفوسفورية العضوية وعلاقتها بطول الموجه (ناتوميتر بجهاز الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية

**** الفاعلية البيولوجية للمركبات الفوسفورية المخلقة ضد افات معينة في المعمل**

تم تقييم كفاءة وفعالية المركبات الفوسفورية العضوية الخمسة التي تم تخليقها من خلال هذه الدراسة ضد يرقات البعوض والنيماتودا والفطريات. اظهرت هذه المركبات دورا هاما للتركيب الكيميائي في تحديد الفعل البيولوجي لهذه المركبات.

• الفاعلية ضد يرقات بعوض الكيوليكس بيبنيز:

النتائج الموجودة في جدول (١٠-٤) توضح تباين كفاءة المركبات الخمسة كما هو واضح من قيم التركيز التصفي القاتل (LC50) ومعيار (LC90). لقد امكن ترتيب المركبات تنازليا علي النحو التالي:

أو أ-داي اثيل-أ-(٢-ن و ن-دايفينيل كاربامويل فينيل) فوسفات (٥,٨٣٤ جزء في المليون) ، أو أ-داي اثيل -أ-اثيوكسي كاربونيل فينيل) فوسفات (١٣,٦٧٧ جزء في المليون) ، أو أ-داي اثيل-أ(فينيل) فوسفات (٢١,٨٢٧ جزء في المليون) ، -أ-أ-داي اثيل -أ-(٢-ميثيل فينيل) فوسفات (٢٩,٥١٢ جزء في المليون) ، أو أ-داي اثيل -أ-(٢-ميثوكسي كربونيل فينيل) فوسفات (٥٧,٥٤٣).

جدول (١٠-٤): فاعلية المركبات الفوسفورية الخمسة المخلقة ضد يرقات بعوض الكيوليكس بيبنيز

Chemical structure	Conc. (p p m)	Observed mortality (%)	Corrected Mortality (%)	LC_{50} (p pm)	Relative potency	LC_{90} (p.pm)	Slope (b)	Ratio LC_{90}/LC_{50}
O O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	5 10 20 30 40	16 21 30 50 80	11 26 47 60 71	21.827	2.64	101 859	1.94	4.666
O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	10 20 40 50 60	17 5 30 47 66 3 87	13 35 62 70 76	29 512	1 95	104.231	2.37	5.531
O,O-diethyl-O-(2-methoxy-carbonylphenyl) phosphate	40 50 60 100	21 31 65 83	22 37 52 88	57.543	1.00	106 169	4.87	1.845
O,O-diethyl-O-(2-ethoxy-carbonylphenyl) phosphate	5 10 15 17.5 20	8 27.5 38 3 58 87	5 31 55 65 73	13.677	4 20	30 549	3.72	2.233
O,O-diethyl-O-(2-N,N-diphenyl-carbamoylphenyl) phosphate	2 5 6 8 10	8 3 18 3 62 75 78	6 40 50 5 67 78	5 834	9 86	14 421	3 31	2 471

اوضحت النتائج ان ادخال ن ون -دايفينيل ساليسيل اميد الي أوأ-داي اثيل ساهمت كثيرا في الفعل الابادي ضد الحشرات عنه مع ماحدث من ادخال الاثيل ساليسيلات. لقد تحققت فاعلية متوسطة بادخال الفينول او الاورثوكريزول للتركيب الاساسي أوأ-داي اثيل فوسفات.

- **التاثير علي نيماتودا تعقد الجذور Meloid Ogyne incognita:**

اظهرت النتائج الفعل الابادي العالي لمركب أوأ-داي اثيل-أ-(٢-ن و ن-داي فينيل كرباموبل فينيل) فوسفات عندما استخدم بتركيز ١٠ جزء في المليون. مرة اخري تاكد ان ادخال ن ون-داي فينيل ساليسيل اميد زادت الكفاءة الابادية ضد النيماتودا. جدول (١٠-٥). كلما زاد التركيز زادت الفاعلية.

جدول (١٠-٥): الفعل الابادي للمبيدات العضوية الفوسفورية المخلقة ضد يرقات نيماتودا تعقد الجذور.

Chemical structure	Concentration (p.p.m.)					
	[illegible]		50		100	
	observed mortality (%)	Corrected mortality (%)	observed mortality (%)	Corrected mortality (%)	observed mortality (%)	Corrected mortality (%)
O,O-diethyl O-phenyl phosphate	25.38	15.92	55.74	50.12	61.90	57.07
O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	13.14	5.78	41.90	36.93	78.07	76.70
O,O-diethyl O-(2-methoxycarbonylphenyl) phosphate	20.04	10.43	51.11	44.01	71.84	65.38
O,O-diethyl O-(2-ethoxycarbonylphenyl) phosphate	15.03	4.25	34.09	25.73	54.15	45.56
O,O-diethyl O-(2-N,N-diphenylcarbamoyl)phenyl phosphate	95.67	95.30	93.32	92.73	97.31	97.08

- **الفعل الابادي ضد الفطريات:**

تم تقييم كفاءة المركبات الفوسفورية العضوية المخلقة ضد مجموعة من الفطريات وهي الريزوكتونيا، البيثيوم، الفيوزاريوم، والبوتراتيس والماكروفوميتا. اكدت النتائج اهمية العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية. ساكتفي بوضح الجـداول (١٠-٦ وحتي ١٠-١٠).

جدول (١٠-٦): الفعل الابادي ضد الفطر ريزوكتونيا سولاني.

Chemical structure	Concentration (p p m)					
	0 02			2		
	Linear growth (m m)	Rate of growth (%)	Rate of Inhibition (%)	Linear growth (m.m)	Rate of growth (%)	Rate of inhibition (%)
O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	78.5	95 73	4 27	2	3 03	96 97
O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	75 83	92 47	7.53	00 0	00.0	100 0
O,O-diethyl-O-(2-methoxy carbonylphenyl) phosphate	75 16	91 65	8.35	35 5	53 78	46 22
O,O-diethyl-O-(2-ethoxy carbonylphenyl) phosphate	73 33	89 42	10 58	3	4.54	95 46
O,O-diethyl-O-(2-N,N-diphenyl carbamoylphenyl) phosphate	52	63.41	36 59	00 0	00 0	100 0
Control	82	100	00 0	66	100	00 0

جدول (١٠-٧): الفعل الابادي ضد فطريات pythium debaryanum

Chemical structure	Concentration (p p m)					
	0.02			2		
	Linear growth (m m)	Rate of growth (%)	Rate of inhibition (m m)	Linear growth (m m)	Rate of growth (%)	Rate of inhibition (%)
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_5$ O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	82	100	00.0	49.16	61.83	38.17
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(CH_3)$ O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	79.5	96.95	3.05	0.30	0.37	99.63
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(COOCH_3)$ O,O-diethyl-O-(2-methoxy carbonylphenyl) phosphate	82	100	00.0	18.33	23.05	76.95
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(COOC_2H_5)$ O,O-diethyl O-(2-ethoxy carbonylphenyl) phosphate	82	100	00.0	47.66	59.94	40.06
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(CON\phi_2)$ O,O-diethyl O-(2-N,N-diphenyl-carbamoylphenyl) phosphate	39.33	47.96	52.04	00.0	00.0	100.0
Control	82	100	00.0	79.5	100	00.0

جدول (١٠-٨): الفعل الابادي ضد الفيوزاريوم سولاني

Chemical structure	Concentration (p p m)					
	0.02			2		
	Linear growth (m m)	Rate of growth (%)	Rate of inhibition (%)	Linear growth (m m)	Rate of growth (%)	Rate of inhibition (%)
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_5$ O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	46.16	87.4[illegible]	12.58	8.03	16.4[illegible]	83.51
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(CH_3)$ O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	[illegible]	[illegible]	17.3[illegible]	1.5	2.97	[illegible]
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(COOCH_3)$ O,O-diethyl-O-(2-methoxy carbonylphenyl) phosphate	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	39.[illegible]	60.[illegible]
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(COOC_2H_5)$ O,O-diethyl O-(2-ethoxy carbonylphenyl) phosphate	52.[illegible]	100	00.0	5.0[illegible]	11.54	[illegible].40
$(C_2H_5O)_2P(O)-O-C_6H_4(CON\phi_2)$ O,O-diethyl O-(2-N,N-diphenyl-carbamoylphenyl) phosphate	[illegible]	[illegible]	[illegible]	00.0	00.0	100.0
Control	[illegible]	100	00.0	[illegible]	[illegible]	[illegible]

جدول (١٠-٩): الفعل الابادي ضد فطريات Botrytis cinerea

Chemical structure	Concentration (p.p.m) 0.02 Linear growth (m.m)	0.02 Rate of growth (%)	0.02 Rate of inhibition (%)	2 Linear growth (m.m)	2 Rate of growth (%)	2 Rate of inhibition (%)
O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	82.5	98.15	3.85	7 83	12.13	87 87
O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	57 5	88.46	11 54	00 0	00 0	100 0
O O-diethyl-O-(2-methoxy-carbonylphenyl) phosphate	62 16	95 63	4 37	24 16	37 45	62.55
O O-diethyl-O-(2-ethoxy-carbonylphenyl) phosphate	54 66	84.09	15.91	8 00	13.42	86 58
O O-diethyl-O-(2-N,N-diphenyl-carbamoylphenyl) phosphate	30 66	47.16	57 84	0 33	9 81	90 19
Control	65	100	00 0	64 5	100	00 0

جدول (١٠-١٠): الفعل الابادي ضد macrophomina phaseoline

Chemical structure	Concentration (p p m) 0.02 Linear growth (m.m)	0.02 Rate of growth (%)	0.02 Rate of inhibition (%)	2 Linear growth (m.m)	2 Rate of growth (%)	2 Rate of inhibition (%)
O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	82	100	00.0	11	13.69	86 31
O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate	82	100	00.0	3.33	4.14	95 86
O,O-diethyl-O-(2-methoxy-carbonylphenyl) phosphate	82	100	00.0	59 33	73.85	28 15
O,O-diethyl-O-(2-ethoxy-carbonylphenyl) phosphate	82	100	00.0	26.33	32.77	67.23
O O-diethyl-O-(2-N,N-diphenyl-carbamoylphenyl) phosphate	24.33	29.67	70.33	00 0	00 0	100 0
Control	82	100	00 0	80 33	100	00 0

جدول (١٠-١١): يوضح الفعل المقارن للمركبات الفوسفورية العضوية المخلقة ضد الافات المختلفة.

Tested pests and concentration / Chemical structure	mosquito larvae C. pipiens (LC_{50} p.p.m.)	nematode larvae M. incognita (100 p.p.m.)	Linear growth of indicated tested fungi: R. solani (2 p.p.m.)	P. debaryanum (2 p.p.m.)	F. solani (2 p.p.m.)	S. oneraе (2 p.p.m.)	M. pha... (2 p.p...)
O,O-diethyl-O-(phenyl) phosphate	3	2	5	0	3	4	
O,O-diethyl-O-(2-methylphenyl) phosphate (CH_3)	2	4	5	5	5	5	
O,O-diethyl-O-(2-methoxycarbonylphenyl) phosphate ($COOCH_3$)	1	3	0	3	1	1	
O,O-diethyl-O-(2-ethoxycarbonylphenyl) phosphate ($COOC_2H_5$)	4	1	5	0	4	4	
O,O-diethyl-O-(2-N,N-diphenylcarbamoylphenyl) phosphate	5	5	5	5	5	4	

Score	Mosquito larvae (LC_{50})	Nematode larvae (mortality %)	Score	Fungi (inhibition %)
5	5.834	97.08	5	95-100
4	13.677	79.20	4	85-95
3	21.627	69.33	3	75-85
2	29.512	57.07	2	65-75
1	57.543	48.38	1	60-65
			0	< 50

الخلاصة: اظهرت الاختبارات الخاصة بتقييم النشاط الابادي للمركبات الفوسفورية المحلقة النتائج التالية:

أ- اظهر مركب اوكسي و اوكسي -داي ايثيل - اوكسي - (٢-ن و ن - داي فينيل كارباميل فينيل) فوسفات تاثيرا اباديا فعالا علي كل الافات المختبرة.

ب- اظهرت مركب اوكسي و اوكسي –داي ايثيل – اوكسي – (٢- ميثيل فينيل) فوسفات تاثيرا ابايا فعالا علي كل الفطريات المختبرة وكذلك يرقات نيماتودا تعقد الجذور بينما اظهر تاثيرا ابايا منخفضا علي يرقات البعوض.

ت- يمكن ترتيب فعالية النشاط الابادي للمركبات الفوسفورية المخلقة علي الفطريات ترتيبا تنازليا كالتالي:

- اوكسي و اوكسي – داي ايثيل – اوكسي – (٢–ميثيل فينيل) فوسفات، اوكسي و اوكسي – داي ايثيل – واكسي – (٢–ن و ن –داي فينيل كارباميل فينيل، اوكسي و اوكسي – داي ايثيل – اوكسي – (فينيل) فوسفات، اوكسي و اوكسي – داي ايثيل – اوكسي – (٢- ايثوكسي كربونيل فينيل ، اوكسي و اوكسي – داي ايثيل – اوكسي – (٢- ميثوكسي كربونيل فينيل) فوسفات.

REFERENCES

Arthur, B.W. and J,E, Casida (1958). Biological activity of several Enlkyl a Ipha-acyloyetliyl pliosphnates J-Asric. Food Clicm., 6:360.

Bacon.W.E. and Vi. M. , Lc Kiicr (1954). Chpmstry or the a liphat ic esters of phosplioroUiloi c acids 111. Alkoidc cleavage of 0,0,S-trialkyl phosphorodi-tEuoatcs, J.Am. Chcm, Soc., 76: 670.

Barkai,A; Z,,Sa]it:crnik and F- .Roaeri (1967) . The susccptl-biity or Ctilix pipiens niolcstus Fifr'skfiJ m Israel to Several insecticidcs in 1958-1960 and in 19&5. MosquHo ncrs 27 (3)

Bartliel, W.F.; P.A.» Gian& and S.A., rian (1954). Dialhyl "-Tiydroospln3rml f:5 derived from chlor I , J . Am, Cliem, Soc.. 76:41G6.

Baumann. A. ; IT, ,A ; P. .rkil CT fliiil K. . Kiflis (1981). PyridaT, - (Di) (Thio) - pliospliorl c (phosphom c) acid esters. U.S. patent -1 ,260, GU4. (C.F. Insect icide Manuf?ictiiri "6 , 19&3 , C, R »C* pp. 130-130 .

Beermann C. and M-, Rcutcr (1971). Atkyi (2-c rbfimdyl cthy 1) me Uiy 1 Tint rs » Gnrmnn paten 1, 1, 946, 574: C.A. 74: 125849.

Berkelhammer, G.; W.C,. DautcrTnan and R,D.. O'Bricn (1963). C" livers i in or pholphorolhin nates to tlicir smal hn I rocntctrox idc , J - Agri c - Food cctii. 11:307.

Brown, M. J.- (1980) . I. ace and tci t-nlyl Aiibs 11 tu tcd pluiaplioiyl hyilra/.inc?:. U.S,pnlenl .1.203,979. tC.F* Triacctir:i.l^ Manu rnctur ins . t 3 . C.n,C,pp.13J-134J,

Burstinfihaus, P. K. , Kiehs and H., Adolphi (1981). 2.2-di-chloropropylmcthy I phosphoric acid dcrivativos-u.S. patent 4296.10Q, (C.F. Insecticide Mannfac-turine- 1983. C.R.C. pp- 109-110),

Clark,E,L, ;G,A. ,Johtiscn and E.L..Mnttson (1955),Evaluation of O, O-diaikyl S-alkyithiomethy pliospliorodi , J, AEric. Food Clicm. 3: 834.

Das, BK.l K-, Mtiklierjee and M, , Pramanic (1985), Laburatory evaluation of .some new orEanophosphorus coin pounds as potentlat funfiicides against pyl-icularia oryzse. Pesticides 19 (8); 48 -50,

Dhinra,O.D, and S i nc 1 air , J . B, (1985). Basic plant pathology methods, pp 230-232. Kditor CRC Press, Inc. Boca na ton, Florida,

Drivcly.W.R.; A.H. Haubein; A.D.Lohr and P.S.,Moseley (1959) . Two organophosphorus derivatives of p-d iodine with inscticidal nnd ocnricidal'iictivity, J.Ani, Clium, Sue., 81:139.

Eto. M, (1979). Organic and biolosigal chemistry. Editor-in chief CRE pesticide Series pp. 1-5

Eto. M. ;K. .Kinoshimoto .Kato and Y. .Osliinin (19fi3) . Saligenin cyclic alkyi phospliatcs and phosplwro thi onnt cs insecticidal activity, Asric. Biol, Cbcin. (Tokyo), 27: 789.

Eto. M. ;K..Kishimoto; K. .Matsumura; N, ,Ohshita and Y. .Oshima 0 (1966). Studies on saiifrun cyclic phosphorus asters with insei-licidal activity, IX, Derivatives of phosphonic and plioaphonothione acids » Agric , Biol. Chem. (Tokyo), 30:181.

Eto, M.iM-Sasaki; M., lio and H..Ohkona (1971). Synthesis of 2-mGthylthio"4 ti-1, 3 , l-beniidio;flphosphor in-2-: ide by thiono-thiol conversion and its use as phospho-rylatEns acent,Tctraherdron Lett.,45;4263.

Eto, M.; S., Tawata and K.. Oshlma (1980). 4-Siibst i tuted- 1 3,2~0xa:iaphosphol idinc derivatives. U.S. patent ; 4»190, 651, (C.F. Insecticide ManufacturinE, 1983, C.R-C, pp 122).

Fahmy. M.A- (19811. 0-alhy] S-hrnncLcd alhyl alkylphosphonu- ditliiofltca, U*S.patent 4,268.508. (C, P. Insect i ciao ! Manufacturing,1983. C.R.C,,pp. 107-108)-

Fahmy,M.A.1 T.R.,Fukuto; R.O. flyers and R.D.March (1970) . The seiective toxicity 0? new N-phosphorothioyl" carbamate esters. j.A&r,Food Chcm- 18 (5)^795-796.

Fancher.L,W. (1980 a), ryrazolc phosrhatc-: and pliosplicna tea, U.S. patent 4, m.295. (C.F. Insectilulc Manuffic-turinsi S3, C.R.C. pp. 122-123).

Fanclicr , L.W (1980b) . Piperazine phospbntes awpliosp lion files ILS, patent 4.225 595. (C.F. insecticide Manufacturing, 1983, C.E.C, pp. 126-127).

Fanclier-, L.W. (1980 c) , Du tynylamidc pliospliates and phiosplionfltes U .S.. patent 4,22,028. {C.F. Insccticii.lc Manufni:-turina, 1983. C-R.C. pp. 135-136).

Fanchcr,L,W.(1981). S-alkyi and alhenyl thiophcnyLacetamido thiophoaphates and phosphonates , U. S . patent 4,283,395. (C.F. Insecticide manufacturing, 1983. C.R.C. pp, 138-139.

Fest, C.: H, HoffTmann; I., Hainmann and W., stendel (1981). N(O-ethyl-S-n-propyL-thiophosphoryloxy) naphathalimides. U.S. patent 4,248.866- (C-F. Insecticide Manufacturing, 1983, C.R-C, pp. 138-139).

Fest,C. and K. J , .Scbmidt (1970) . Insehiidc rlospsiiurccstcr, in cbemie darpr and Schadim EsbchampfuTismittel . Vol. 1 .Wcaler, Ri Ed; Sprinser Verlag, Berlin, 246,

Fletcher , J. H ; J -C. . llamil ton; HcclicnbleihTiei; E-1 . r Hoesors; O.J., Serti and J.T., Casadiiy (1950). The synthesis paratbion and some closely .related compounds, J .Am. Chem. Soc. 72: 2461,

Fuchs, H.A,; T.JlachmaTm and W, , Bchrcus -Diethyl- 0-P-(2-Cyapr-opyl)-5-cnloro-l , 2 ,1-triasol (3)ylj thidno-pliosplirtc ester .U.S.patent 4 , 233 , 293 . (C. P. Insecticide Manufacturins, 1983.C*R-C,pp.126-129).

Fukuto. T.R. ; R.L. , Metcalf and M.Y. Win Ion (1961), Tlie insccticidal propcrt ics of esters of pinsphonic flful phnphinic acid, J . lron . Ent. Srt (5) : 955-962 .

Gandhe , BR- ; Furnand ; R. ;prased: RK , Danikhel; SK. ,Shinde) RK.r Srivastava; BS. , Batra and KM., Rno (1990). Use of gas chromatoraphic retention indices for quantitative structure activity relationship studies of dialkyl pesticide science 29 (4) : 379-385.

Gary, B.Q, ; T.Roy Fukuto and RJ..Metcair (1970). Insecticide ftsternse , and Hydro Fro pertics fiuspliorami dot hielates . J , Aar . clicni,18 (2) : 189-194

Gottieb. H.B. (1932). Sulfur addition with the aid of thi phGaphoryl chloride and the catalysis of triar; thiophosphatc Formation, J.Am. Chem, Soc. 54:748

Guenther, E. and W.,Loetts (1971). Herbicidal dialkyi (; aminocyclohexyl) hosphonats, German patci 2,022,228; C.A., 74: 100319.

Gupta.K.L. ; N.K, Roy and Chfltidrhas (1988) . Quant itativ structure activity rclotion ships study of funsici da I 0,0-diaryl S-cthyl hospliorolhiootos , Fcs t laid science 22(2); 139-144,

Gupta,RL.! N.K,Roy and D. Frasad (1991). Nematotoxlcifry o 0-A kyl S , S-d iaryl pliospliorothioates agains trooknt ncmn to tie and relationship cliemical structure and activi ty. Pesticide Research J. 3 (2):I29-134-

Gutamn A-D- (1980) , Phoshphoroimidohcnyl compounds , U. S .patent 4,219,547. (C,F. Insecticide Manufacturins. 1933, C.R.C, pii, [34-135).

Hiroshima,A.and M-Eto (1990)-Quant Hat ive structure acfrivity studies of cyclic phoiphoro thional cs, and phosplia-lcs. J.of the Fac.of Asric., Kyushu Univ. 35 (1/2): 9-15.

Hofer, W- ; F. - Maurer : H.J,,Riebel; R,.Scliroder ; B. .Hameyer: J. ,Hamann and W, Stendel (1980), 0-Fheiiyl-thionothia kanephosphom cacid csters-U.S-paleiit 4. 190,652. (C,r, Insecticide Manufacturing , 1953, C.R.C, pp. 100-101).

Hoffman H ; I. ,Hamann:W. ,Behrcnz: B, Homeycr and W..Stendel (1980). thinnophonophoricacid esters Ul, S. patent 4, 229,444, (C.F. Insecticide Manufacturing, , 1983, C.R.C pp. 127).

Hoffman, H,; I., Haiiunann and B, , Kumeyer (1980). O-alkyl S-n-propyl-N-alkyimino-methylylidene thiol phosph-oric acid diesterimnles , U. S patcrit 4 , 237 , 1 24 . (C. F, Insecticide Manufactiirine, I 983 ,.C. I?, C, pp . 136- 137) .

Horffman.H, and E. .Klauhc and I. iHaJiiiuaim (1980) , Triflnoromc thy 1-Riit fonylphenyl thiono (TIol) phosphoric flCiil cs tcrs and ester amides. U,S patent 4,195,082, (C,F)Insccticidg Manufricturiiifi, 1983,C.R,C pp, 102-103).

Horffman H and H. Sclieinprius (1970)- Funaicidal O- alkyl- O-cyclohexyl S-(4-haloplieny 1) thiopho-phatcs , German patent 1, BIG, 566; C.F. 73: 65463,

Hurt ,W.S. (1981) . O.S.-dialkyl O-oxysiilrony pbcnyl) phosphoro-tilioates and phospEiorod ithioites U- S , patent 4, 287, 189. [C.F. Insecticide ManufacLuriB, 1983, C.N.C, pp. m-109) .

Ishikawa.-H and K., Morita (1993); new synthesis and fungicidal efficacy of S.N- tiodiylthophosplioroamidates . J- of pesticide Sciene 18 (2): 197-99.

Jagdale. G-B.: A.B; Pawar nnd K.S., Darekar (1984). Gontrol of root-knot nematicides on betelvine with systematic nematicides. International nematology Network newsletter, 4-5.

Kamath, V. R, and D, M. Renapurkar (1987) - Evaluation of inaecticidal activity of prope tamphos against; common household insect pests. Pesticides-Bombay. 21 (12): 27-28.

Kamizono H. and M,,Eto (1983). Synthesis and biological activity of O.O-dalkyl S-(5-aryl-1,3.4-oxndiazol 1-2 (3 H)-on 3-yl) methyl pliosphorothioates and phoaphorodi tliioatcs. Agricultural and Biological , ,. chemistry. 47 (4) : 701-706.

Kano, S. -, S. , Kosako anl H, Kamimura (1968) . O,O-dialkyl S(2-acetamido ethyl) phosphoro thioates, Japanese patent 68-3, 088 C.A. . 69: 86355.

Kato, S.;A,i Masui and S- Ishida (1989), Chemical structures and insecticidal acaricidal activities of 6-alkylthio-2-pyridyl alkanofiulforiates- J, or pesticide science 14- (1); 11-22,

Kawada, H.; I, .Okuda ;E. . Yoshinasa anii M.,Kado (1970). Noyaku seison Gijitsu (pesticide and Technique) 22:70.

Kiehs,K. and H.,Adolphi (1980) Thiophosphoric (Thiophos-pliotne) acid esters. U.S. patent 4,203,977. (C.F, Insecticide Manufacturing, 1983, C:R.C, pp. 103).

Kiehs,K- : H.J, .Scticreplior and H-Adolphi (1980) , phosphonyl vinyl phosphionis compounds, U, S . patent 4 ,1 90 . 650 . (C.F,Insecticide Manufacturine, 1983.C,R,C pp.(99-100)

Kohayasbi.K. M. . Eto: S ., Hirai and Y.,0(1966) studies on saligemin cyclic phosphorus esters. XI an .XI -An improved method ror the preparation of 2-substituted 4-Il-1,3,2-benzodioxaphosphorin- in-2-sulfides J-Agric, Chem. snc, Jap,. 40:315.

Kohsaka, H ;Y ,Ogura; M- ,Sasaki and K, Mukai (1987). Synthesis and antifigal activity of 5-methoxy-2-nitrophunyl-phosphorandothoates . Pesticide Sci, 12: 415-419-

Konishi.K and Y- Sato (1981) . O-ethyl S-n-propy 1 O- 4-Methylthio (sulfinyl) (sulfonyl)-2 (3)-incthoxyphcny phospliorotliont PS- U.S. ralcnt 4,229 , 827, (C-F, Insecticide Manufacturing , 1983 , C.R.C, pp, 110-111.

Kooli ,J. and A. , Rliaicm (1989) , Sensitivity of mosquito laravae to insecticides in thfl Tunis area» from 1984 to 1988. Arclivcs Patcirr do Tunis 66 (1/2); 61-71,

Kosolapoff, G,H. (1950). OrganophaBphcrus compounds. John Wiley, New York.

Leber,J,P, (1972). Now class of vinyl tbionopliospliat insecticides, in pesticide chemistry proceedings 2 and international IUPAC Congress vol. 1, Tahori . A , S , Ed . ,: Gordon & Breach. London. 1972, 381.

Leroux,p and M,,Gredl. (1989) .Negative cross resistane of: benzimidazol resistant stain of botrytis, netherlands J ,of plant: pathology 95: Supplement 1 ; 121-127

Lippman, A. E. (1965) . O.S- Dialkyl phosphorothioates J. Org-Chem- 30: 3217,

Loeffler, H.P : H. , Adolphi and K . Kiehs (1980). Holoalklhyldithinphosphoric acid esters U. S, patent 4,213,976- (C,F, Insecticide Manufuring, 1983, C-R-C, pp. 104),

Lorenz.W. (1959). Esters or thiophosphoric acids, German patents 927; 270; C.A.. 52: 2908.

Lorenz, W- and I. , Hammann (1971). Insecticidal phosphoric, pliosplion -pliosplion and thiophosphric; acid, British patent, l,171|, 836; C.A., 74:63485,

Lorenz, W- and A.,, Henglein and G,, Schrader (1955). The new insecticide O,O- dimethyl 2, 2 .2-triehloro – 1 – hydroxy – ethylphoshonate. J .Am- Chem. Soc. 77 : 2554-

Lorenz, F, and R. , Wegler (1957). PlioFphoric and ihioplius-phorti: cstors. Germon patent, 962. 608; C,A 51:15585.

Maurer .F.and E. ,Hammann (1980 a) .O-al kyl-U-(G-d lalkyi carlinmoy],j osypyrimidin-4-yl) (thicno) tlilol) phnsplmric (pliosphonic) acid esters, (C,F, Inscctícids Hanur- 1 acturing1983,C-R.C.pp. (111-112).

Maurer.F. :I. , Hamman:W. , Behrenze B. Homeyer and W.. Stendol (1980) ,O-alkl-O-(2- substituted – 6 – alkoxypyrimidin 4- y 1) thionophosphonic manufacturing, 1983, C.R.C PP . 113-114)

Maurer,F, ;I, Hamman W. Behrenze and W. ,Stendel (1980) . O-alky 1- O-(6-alkOKy-2-cyc1oproiiyl pyriTrid in-4-y1) (thiono) (thiol) phosphoric (phospboni c) acid esters ll-S. patent 4,202, BB9. (C.F. Insect ic icio Manuracturing, 1983. C.R.C,pp. I 12-113).

Maurer , F - i R . .Sclirucr I 1 - , Hamniann ; ff.,Bcbrcnse; B.illoincyer and W, alkyl-0-G2-cyclorrpyl-pyr iinitii n-4-yt) thiono (tilio I) plioRplwr ic (phosph-oinc) acid esters. U.S. patent 4.261 .333. (C.F. Insecticide Manufactur 1113, 1983 ,C, P , C, pp . 112-113) ,

Maurer F,; R.,Schrti(lcr;T.,Hammafm W. , Gelircnze and W.,Stctndcl (1981) , O-alkyl-O-2-i:ycloproyl--6-nethylpyrimidin-4-yl 3 tinopbosplionic ncid esters. U,S. pa tent 4 , 354 , 113 (C.F. Insecticide M»nur,icl"rinE, 1983, C.H.C, pp- 114-115).

Melnikov, N,N, (1971), Chemistry of pesticides Residue rgv, 36: 303.

Melton, J.M. (1963) . Pliosphi notlioate esters. U.S. patent 3.376,365 C.A. , 69: 52289.

Menn. J . J . and K . - Szabo (1965), The synthesis and biological properties of new O-alkyl S- aylphnplimio-d i tilloatcs , J . [icon- Entomul58 : 734 .

Metcalf, R1 and RA. . Metcalf (1984). Stric, and pol flr parame tcrs that affect the toJtic actions of O-alkyl, -o-plinnyl 22 (2) : 169-177

Mueller W.H ; R.H. Rubin and P.E., Buller (1966). The adetion of O,O-dimethy Iphosphory sufeny chloride unsaturatcd hydrocarbons, J, Org. Chem., 31: 353 .

Mukaiyama, T. ; O Mitsunobu and T., Obata (1965). Oxidati of phosphtes and phosphines via quatcrna] phosplioro salts J, Org. Chem. 30: 101 .

Mulla, M-S.; R.L., Metcalf and L.W-. Isaak (1962). Some ne and highly effective moaquito Iarvicides , Mosquit news 22 (3): 231-38.

Mulla, M.S.; R. L, Metcalf and G.Kats (1964). Evaluation of new mosquito larvicides, with notes on resistant strains-MOsquito new 24 (3) : 312-19.

Murdock, L.L, add T.L., Hopkin (1968). Insecticidal, anlicholincsterase, and irydropi y t ic properties of 0, 0-Pia IHyl S-aryl phopiorothio atea in reation to jstritctitrc, J. Asr. chem. 16 (6) ; 954-58.

Murdock, L.L. and T-L,, Hopkins (1968), Syntiicsis of o,o-dialkyl S-aryl pliosspliorotholsilos, J. Org, Chem, 33; 907.

Nishzawa,Y- (1961), Studies on the organophosphorus crinp-ounds. 1. The renction or O,O dimethyl . Bull. Chem- Soc- Jap- 34; 688,

Nuretdinov.I, A; I.D. Nekesova M.A. , Kudrina; I.S, , Iradiova and N.A., Dui na (1973), Syll thesis and propert di ethylary sel enophopha thiophosphatcs. Akmi, laitk Scr. Khim. 1266: C.A., 75;7.

Okabo,T- ; K. ,Muhai and M, , Hirano (1981), Pyrimidin-4-yl-phosphorothonates. U.S. patent, 308, 258. (C.F. Inscticid - Manuacturing. 1983 , C. R, C PP. (116-117) .

Ollinger,J, and H,O. Baycr (1981), Phosphoramidothioates. U.S.patent 4, 263, 288- (C.F, Insecticide Manufacturing 1983, C.R-C. pp. 137-138),

Oswald A-A, (1970), Insecticidal and fungicidal α aminoethylthiophates, German patent 1. 953, 370; C.A., 73; 77388.

Oswald A-A. and J.H., Lesser (1971. Festicidal S-vinyl dithriophosphates and S.S vinylene bis (thiophosphates) Ger. offen., 2.032,494: C.A.. 74: 124812,

Pawloski ,C.E, (1980) . 3.5,6-Trifluoro-2-pyrnfinyl phosphorus compounds. U-S, patent 4,224.318. C. F, Insecticide Manufactuing, 1983. C.RC, pp. 118-121).

Perkow, W, (1954). Umestzungen mit Alkylphosphiten. I, Mitteil : Umla gerungen der Reaktion mit chloral and chem Ber 2:56.

Perrin. D.D, and W,L.F.. Armarego (1988). Purrificftion of laboratory Chemistry; Oxford .

Wu,S- ;R. .Takeyai M.,Eto and C.,Tamiza 01987, activity nr opticaHy nctivo 1,3,2- nplipho-lidine 2- sulfides and 1,3, 2-Benzodionapiiosphorin. J.Pcsticide Sci. 12:221-227.

Yoshikawa, H.T.. Shono and M, , Eto (1987). Syntlicsis and insaLicidal activity oF intliylphophnnLithmtatc. J. of pesticide science 11 (1): 15-20,

Zaripov, R.K. ; I.N. , Azpbaev and G.Sh, , Shamgunov (1970) Tricllloroacetyl-phuphonic acid cstors aTtd some of their derivatives. Tr. Khim, Met, inst., Akad, Nauk Kaz.. SSR, 8,48,1969; C-A. 72. 31, 930,

الباب الحادي عشر

حقوق الملكية الفكرية وحماية براءات الاختراع بالاحتكار في مجالات المبيدات ومنتجات التكنولوجيا الحيوية: القوانين المصرية

الباب الحادي عشر

حقوق الملكية الفكرية وحماية براءات الاختراع بالاحتكار في مجالات المبيدات ومنتجات التكنولوجيا الحيوية : القوانين المصرية

لقد تناولت هذا الموضوع في كتاب بعنوان "التكنولوجيا الحيوية والجزيئية في مجابهة الافات الزراعية والاجهادات البيئية" الباب الرابع عشر بعنوان "النظرة التجارية للتكنولوجيا الحيوية في حماية المزروعات". لقد قررت ان اشير الي هذا الباب مع ذكر بعض جوانب وفقرات قانون ٣٢ لسنة ١٩٤٩ الخاص ببراءات الاختراع والرسوم والنماذج الصناعية ولائمة التنفيذية. وهناك القانون رقم ٦٥٠ لسنة ١٩٥٥ ثم تقرير اللجنة المشتركة من لجنة التعليم والبحث العلمي. مكتبي لجنتي الشئون الدستورية والتشريعية والصناعة والطاقة عن مشروع القانون رقم ٤٧ لسنة ١٩٨١.

أولا: النظرة التجارية للتكنولوجيا الحيوية في حماية المزروعات

من اهم الموضوعات المطروحة الان ودائما في مواجهة تحقيق الانتاج الزراعي المنشود الفقد الذي تحدثه الافات في المحصولية والجودة. لقد مرت مجابهة هذا التحدي من الافات بمراحل تاريخية اختلفت مدخلاتها ووسائلها والتي انتهت بالاسراف في استخدام المبيدات وما استتبعه من مشاكل بيئية خطيرة في كثير من دول العالم حتي المتقدمة وفي النامية اكثر. الان ومنذ التسعينيات اختلفت المفاهيم والوسائل لمجابهة الافات تحت مظلة كبيرة تستهدف تقليل الاعتماد علي المبيدات. اصبحت نظم الادارة للسيطرة علي الافات هي الاساس والهدف بالاضافة الي تربية الاصناف النباتية المقاومة للافات وللاسف الشديد مازالت الغلبة في مجابهة الافات هي الكيميائيات الزراعية (مبيدات حشائش - مبيدات فطرية - مبيدات حشرية ... وغيرها). ان الاعتماد علي المكافحة الكيميائية والوثوق فيها عالي جدا مع تكاليف باهظة واضرار

مؤكدة ومؤثرة علي البيئة بينما استخدام البدائل والمحاصيل المهندسة وراثيا كي تقاوم الافات مثل الفيروسات والحشرات مازالت في الطريق عن قرب للاسواق.

البيانات التي جمعت بواسطة مجموعة خدمات استخدمت المبيدات التابعة لوزارة الزراعة والاسماك والغذاء في انجلترا اوضحت حجم ودرجة استخدام المبيدات في مكافحة الامراض. لقد اشاروا في عام ١٩٩١ ان مبيدات الحشائش تستخدم في اكثر من ٩٠% من كل الزراعات المحصولية بمتوسط معاملتان باستخدام مركبان وثلاثة مواد فعالة. المبيدات الفطرية تستخدم في اكثر من ٩٥% من زراعات البطاطس والقمح والشعير الشتوي. المبيدات الحشرية تستخدم في متوسط ٧٣% من كل الزراعات مرة واحدة. علي مستوي العالم. تشير التقديرات ان المبيدات الفطرية ستظل المدخل الاساسي في تكاليف الانتاج الزراعي في العديد من اجزاء العالم. في عام ١٩٩٠ وجد ان ٢١% من كل مبيعات الكيميائيات الزراعية كانت من المبيدات الفطرية (٥,٥ مليون دولار امريكي) (Carner واخرون، ١٩٩٢). الفلاحين وكبار الزراع عندهم ميل ورغبة وحماس شديد لتقليل تكاليف مدخلات الانتاج خاصة في فترات فيض وزيادة الانتاج ووقوف حركة السوق او خفض الاسعار. الان هناك حاجة قوية لصناعة التقاوي لتطوير المنتجات والتي تتطلب تقليل او عدم استخدام المدخلات الخاصة بالكيميائيات الزراعية.

منظور العامة Public Perception

منظور العامة ورؤية العامة نحو التكنولوجيات الجديدة من العوامل الهامة الواجبة الاعتبار عند ادخال الاصناف النباتية الناتجة من التكنولوجيا الحيوية. ان المخاوف من امان المحاصيل الخاصة المهندسة وراثيا قد تحدث خلل فظيع في اداء هذه الاصناف المتحولة بينما النواحي الخاصة بتاثيرات حماية حقوق الملكية علي الاصناف والجينات الجديدة في برامج التربية اللاحقة تخلق تشويش داخل الصناعة نفسها. في هذا المقام سوف نشير باختصار الي الطرق الجارية المتوفرة لحماية منجزات التكنولوجيا الحيوية.

حقوق الملكية الفكرية وحماية الاختراع بالاحتكار

حقوق الملكية الفردية تشمل اسرار التجارة واسرار معرفة التوصل لهذه التكنولوجيا Know how وحقوق التصميم والتقليد والمعلومات السرية وحقوق الاحتكار وحقوق مربي النباتات. كل هؤلاء ينعمون بحماية ولكن بدرجات متباينة. التطوير التقني في التكنولوجيا الحيوية الزراعية ركز علي الاحتكار وحقوق مربي النباتات وسبل حمايتها. التشريعات التي تحمي هذه الملكية الفكرية يجب ان تنشط تطور الصناعة وتشجيع التعاون بين مربي النباتات وصناعة التكنولوجيا الحيوية والفلاحين والقائمين علي تجهيز المنتجات. ان اكتشاف تكنولوجيا جديدة تتطلب تنسيق بين حقوق الملكية والاحتكار والقوانين التي تؤدي اليها.

لم تقتصر اتفاقيات جولة اورجواي علي معالجة الامور المتعلقة بالسلع والخدمات، بل امتدت ايضا لوضع القواعد الخاصة بالتعامل مع الجوانب المتصلة بالتجارة من حقوق الملكية الفكرية.

لا شك ان القواعد المتعلقة بحقوق الملكية الفكرية هي قواعد قديمة بدأت مع ظهور الحاجة لحماية هذه الحقوق. مع بدء التضارب بين القواعد الوطنية التي تتبناها الدول المختلفة لتحقيق هذه الحماية، بدا السعي الي ابرام اتفاقيات دولية لتنظيم حماية هذه الحقوق. علي ضوء انعكاس اثار قواعد حماية هذه الحقوق علي الاستغلال التجاري لها ، نشأت الحاجة الي الاتفاق علي قواعد متعلقة بالجوانب المتصلة بالتجارة من حقوق الملكية الفكرية وهي تلك القواعد التي بلورتها في احد الاتفاقيات الصادرة في اطار جولة اورجواي باسم "اتفاق بشان الجوانب المتصلة بالتجارة من حقوق الملكية الفكرية"

AGREEMENT ON TRADE – RELATED ASPECTS OF INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS (TRIPS)

ولكن دعونا نتعرف اولا عن ماهية الحقوق الملكية الفكرية هذه.

تعريف حقوق الملكية الفكرية

INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS (IPRs)

هي حق المؤلف والمفكر والمخترع والمبتكر في منع الاخرين من استغلال اختراعهم وتصميمهم وافكارهم وما ابدعته عقولهم. فالقيمة الحقيقية لبعض السلع مثل الادوية والمنتجات عالية التقنية والكتب والافلام وغيرها لا تتمثل في المواد المصنوعة منها هذه المنتجات بل فيما تتضمنة السلعة من فكر واختراع وتصميم يحق لصاحبه تسجيله وتوفير الحماية اللازمة له والتي تحول دون استغلال الاخرين له بغير اذنه وموافقته.

لكن لماذا يحتاج استغلال حقوق الملكية الفكرية للتنظيم :

من المسلم به حق المؤلف والمخترع والمصمم في حماية فكره واختراعه وتصميمه من استغلال الاخرين لافكارهم واختراعاتهم تجاريا لما في ذلك من انتهاك لحق المؤلف والمبتكر هذا من ناحية ، ومن ناحية اخري فان التقييد الشديد والمستمر لحقوق استغلال الاختراعات كان يؤثر سلبا علي نمو التجارة الدولية ونمو حركة الاستثمارات الاجنبية خاصة مع التقدم في فنون النسخ والتقليد ، الامر الذي كان يسفر عن انتشار حالات التجارة وما يترتب عليه من خسائر كبيرة في ايرادات المؤلفين والمؤسسات الصناعية صاحبة الاختراع الاصلي.

بدات جهود حماية حقوق الملكية الفكرية منذ اكثر من قرن ونشات عدد من المنظمات لهذا الغرض اخرها المنظمة العالمية للملكية الفكرية The World Intellectual Property Organization (WIPO) القائمة حاليا.

تم ابرام العديد من الاتفاقيات لتحديد الالتزامات الدولية لحماية حقوق اصحاب الملكية الفكرية اشهرها اتفاقية باريس، معاهد بودابست، اتفاقية لاهاي، اتفاقية لوكارنو، اتفاق مدريد، اتفاق نيس، اتفاق لشبونة، اتفاق برن، اتفاقية جنيف، اتفاقية بروكسل، الاتفاقية العالمية لحقوق المؤلف، الاتحاد الدولي لحماية اصناف النباتات الجديدة (UPOV) وغيرها من الاتفاقيات.

مع التفاوت الكبير في قواعد الحماية واسلوب تنفيذها بين الدول المختلفة ، وعلي ضوء الاهمية المتزايدة لاثار حقوق الملكية الفكرية علي التجارة ، وعلي ضوء تزايد المنازعات حول استخدام هذه الحقوق واثار ذلك علي العلاقات الاقتصادية بين الدول نشات الحاجة الي وضع قواعد دولية متفق عليها لحقوق الملكية الفكرية.

لكن ما هي انواع حقوق الملكية الفكرية

تشمل حقوق الملكية الفكرية:

- حقوق المؤلف والحقوق المرتبطة بها Copyright and Related Rights وتشمل حقوق الابداع الادبي والعلمي والاعمال الفنية.
- براءات الاختراع Patents وتمنح للمخترعين عن افكارهم الجديدة القابلة للاستغلال الصناعي.
- العلامات التجارية Trademarks ويدخل فيها العلامات الخاصة بالخدمات Service Marks.
- النماذج الصناعية Industrial Designs وتشمل الابتكارات الجديدة التي تتعلق بالمظهر الخارجي والجمالي للمنتج الصناعي.
- مخططات تصاميم الدوائر المتكاملة Layout – Designs or (Topographics) of Integrated Circutis.
- المؤشرات الجغرافية Geographical Indicators والتي تدل علي منشا السلع.
- المعلومات السرية Undisclosed information بما فيها اسرار التجارة Trade Secrets.

قد تم المعاملة المقررة لكل من هذه الانواع من حقوق الملكية الفكرية في القسم الثاني من اتفاقية التربس فضلا عن مكافحة الممارسات غير التنافسية في التراخيص التعاقدية Contractual Licenses.

حقوق الملكية الفكرية في الزراعة

الاحتكار او براءة الاختراع او صيانة الملكية Patents

براءة الاختراع تعني حقوق الملكية الموثقة والصادرة من السلطات المسئولة والتي تستبعد الاخرين من استخدام او الاستفادة من الاختراع تحت الحماية بدون اذن من صاحب البراءة. البراءات تمنح للافراد والشركات الذين يطالبون بحماية المنتج الجديد او عملية تصنيع جديدة او تحسين منتج موجود او عملية تصنيع موجودة والتي لم تعرف من قبل. منح البراءة تعطي الممنوح حق الاحتكار حتي يمكن استغلال او بيع الاختراع لفترة محددة من الوقت في العادة تكون ٢٠ عاما وقت تقديم الطلب للحصول عليها. عودة الي هذه البراءة والحقوق يقوم طالب منح البراءة بدفع رسوم تغطي تكاليف عملية اعطاء البراءة والحفاظ علي كل تفاصيل العملية. لا يمكن نشر ٨٠% علي الاقل من المعلومات المقدمة للحصول علي البراءة تحت أي ظرف من الظروف.

السؤال المطروح عن ما هي المواد التي تحصل علي براءات الاختراع تحت مظلة هيئة التراخيص الاوربية (EPC) ؟ الاجابة عن هذا السؤال تستدعي التعريف بالمواد ٥٢ ، ٥٣ في قائمة EPC وهي كالتالي:

- **مادة ٥٢** : الاختراعات التي تستوجب البراءة : البراءات الاوربية سوف تمنح لاية اختراعات ذات القابلية للاستخدامات الصناعية والتي تدخل في نطاق جديد كما تتضمن خطوة كشف واختراع جديدين.
- **مادة ٥٣ : اعفاء من براءة الاختراع : Exemption to patentability**

أ- اختراعات النشر او الاعلان (الاستغلال) والتي تكون علي عكس "امر للعامة او الموت" والتي تؤدي الي ان الدعاية لا تكون معاكسة لانها ممنوعة بالقانون او بالتشريع في بضع او كل الولايات المتعاقدة.

ب- الاصناف البنائية او الحيوانية او العمليات البيولوجية الضرورية لانتاج النباتات او الحيوانات ، هذا التوجه لا يطبق علي العمليات الميكروبيولوجية او المنتجات الحيوية منها.

لذلك ولكي تصبح الاختراع صالحة يجب ان تحقق عدة معايير(Van Dullen،١٩٩٢) نذكرها فيما يلي:

١- يجب ان تكون جديدة: اي يجب ان تكون اصلية كبراءة اختراع كما تكون جديدة في اي نموذج او اصدار منشور. بالاضافة الي ذلك فان الطلب الخاص بالبراءة لا يقبل اذا قام المتقدم بوصفه وافشاء (فيما عدا السرية) او اذا كان المنتج يصنع قبل تقدم الطلب فانه من الامور الحيوية الحفاظ علي السر حتي ذلك الوقت. فيما عدا ذلك فان الاختراع سيكون متاحا لاي صانع.

٢- يجب الا يكون واضحا ومكشوفا: هذا يعني ان المنتج الخاص بطلب البراءة يجب الا يكون من جراء تحسين متنبأ به لشئ موجود فعلا او تم وصفه في المراجع. من الناحية النظرية اذا اعتقد او قام المخترع الذي يعرف كل شئ عن الاختراع بالتفكير في ان الفكر عبارة عن خطة اختراع جديدة تكون البراءة غير واضحة.

٣- يجب ان تكون البراءة مفيدة: أي تحقق فوائد عملية بدلا من ان تكون ملاحظة علمية او عمل من قبيل الغش.

٤- يجب ان تكون قابلة للتكرارالصناعي: هذا المعيار يؤخذ بهدوء شديد لان العديد من براءات الكيميائيات كمثال تشير الي مواد غير قابلة للتكرار او معاودة التصنيع في البيئة.

٥- يجب الا تكون غير مشروعة او غير اخلاقية: من امثلة البراءات غير المشروعة اصطياد الرمال او ماكينات الغش ولو ان بعض البلدان تسمح بالبراءة غير المشروعة اذا كان المتقدم يقصد تصدير المنتج لدول تصنعه في المشروع.

٦- يجب ان تكون البراءة تفصيلية: يجب ان تكون البراءة مكتوبة وموثقة بتفاصيل كافية لدرجة ان أي خبير عنده مهارة يستطيع عمل نفس الاختراع. هذا مطلب اساسي والفشل في تقديم التفصيلات المطلوبة يؤدي الي رفض اعطاء التراخيص.

بعض مراتب الاختراعات غير قابلة للحصول علي البراءات مثل شرائط الكمبيوتر وصور الحياة الراقية (الفئران المهندسة وراثيا) ولو ان الاخيرة ستجد طريقها

للحصول علي البراءة قريبا. البراءات الخاصة بالنباتات تشمل حقوق ملكية الصنف النباتي. الولايات المتحدة الامريكية تصدر براءات للنباتات منذ تم وضع قانون براءات الاختراع للنباتات في عام ١٩٣٠ وقد تم التصريح واعطاء اكثر من ٦٥٠٠ بارءة. اليابانيون صرحوا ببراءات الاختراع النباتية منذ عام ١٩٧٠. مكتب البراءات الاوربية (EPO). استبعد الاصناف النباتية من ضرورة الحصول علي براءة الاختراع ولكن المكتب الاوربي وبعد انشاء السوق الاوربية المشتركة اصر علي ضرورة الحصول علي براءة الاختراعات للنباتات حماية للتحويرات الوراثية كما في حالة الذرة المحتوي علي جين اضافي. البراءة الاولي التي صدرت في هذه المرتبة غطت محاصيل الاعلاف مثل البرسيم ذات المحتوي العالي من البروتينات.

ثانيا: قانون رقم ١٣٢ لسنة ١٩٤٩ خاص ببراءات الاختراع والرسوم والنماذج الصناعية ولائحته التنفيذية

الباب الاول

براءات الاختراع

الفصل الاول – احكام عامة

مادة ١- تمنح براءة اختراع وفقا لاحكام هذا القانون عن كل ابتكار جديد قابل للاستغلال الصناعي سواء اكان متعلقا بمنتجات صناعية جديدة ام بطرق او وسائل صناعية مستحدثة ام بتطبيق جديد لطرق او وسائل صناعية معروفة.

مادة ٢- لا تمنح براءة اختراع عما ياتي:

(أ) الاختراعات التي ينشا عن استغلالها اخلال بالاداب او بالنظام العام.

(ب) الاختراعات الكيميائية المتعلقة بالاغذية او العقاقير الطبية او المركبات الصيدلية الا اذا كانت هذه المنتجات تصنع بطرق او عمليات كيميائية خاصة وفي هذه الحالة الاخيرة لا تنصرف البراءة الي المنتجات ذاتها بل تنصرف الي طريقة صنعها.

مادة ٣- لا يعتبر الاختراع جديدا كله او جزء منه في الحالتين الاتيتين:

(١) اذا كان في خلال الخمسين سنة السابقة لتاريخ تقديم طلب البراءة قد سبق استعمال الاختراع بصفة علنية في مصر او كان قد شهر عن وصفة او عن رسمة في نشرات اذيعت في مصر ، وكان الوصف او الرسم الذي نشر من الوضوح بحيث يكون في امكان ذوي الخبرة استغلاله.

(٢) اذا كان في خلال الخمسين سنة السابقة علي تاريخ تقديم طلب البراءة قد سبق اصدار براءة عن الاختراع ذاتة او عن جزء منه في المدة المذكورة.

مادة ٤- يعد بوزارة التجارة والصناعة سجل يسمي "سجل براءات الاختراع" تقيد فية البراءات وجميع البيانات المتعلقة بها وفقا لاحكام هذا القانون وللقرارات التي تصدر تنفيذا له.

مادة ٥- للاشخاص الاتي ذكرهم حق طلب براءات الاختراع:

(١) المصريين.

(٢) الاجانب الذين يقيمون في مصر، او الذين لهم فيها مؤسسات صناعية او تجارية.

(٣) الاجانب الذين ينتمون الي بلاد تعامل مصر معاملة المثل، او يقيمون بتلك البلاد، او يكون لهم فيها محل حقيقي.

(٤) الشركات والجمعيات او المؤسسات او جماعات ارباب الصناعة او المنتجين او التجار او العمال ، التي تؤسس في مصر او بلاد تعامل مصر معاملة المثل ، متي كانت متمتعه بالشخصية المعنوية.

(٥) المصالح العامة.

مادة ٦- يكون الحق في البراءة للمخترع او لمن الت الية حقوقه.

اذا كان الاختراع نتيجة عمل مشترك بين عدة اشخاص كان الحق في البراءة لهم جميعا شركة وبالتساوي بينهم، ما لم يتفقوا علي خلاف ذلك اما اذا كان قد توصل الي الاختراع عدة اشخاص كل منهم مستقل عن الاخر فيكون الحق في البراءة لمن اودع طلبه قبل الاخرين.

مادة ٧- اذا كلف شخص اخر الكشف عن اختراع معين فجميع الحقوق المترتبة علي هذا الاختراع تكون للاول، وكذلك لصاحب العمل جميع الحقوق المترتبة علي الاختراعات التي يستحدثها العامل او المستخدم اثناء قيام رابطة العمل او الاستخدام، متي كان الاختراع في نطاق العقد او رابطة العمل او الاستخدام.

ويذكر اسم المخترع في البراءة، وله اجره علي اختراعه في جميع الحالات فاذا لم يتفق علي هذا الاجر كان له الحق في تعويض عادل ممن كلفه الكشف عن الاختراع، او من صاحب العمل

مادة ٨- في غير الاحوال الواردة في المادة السابقة، وعندما يكون الاختراع ضمن نشاط المنشأة العامة او الخاصة الملحق بها المخترع، يكون لصاحب العمل الخيار بين استغلال الاختراع، او شراء البراءة مقابل تعويض عادل يدفعة للمخترع، علي ان يتم الاختيار في خلال ثلاثة اشهر من تاريخ الاخطار بمنح البراءة.

مادة ٩- الطلب المقدم من المخترع للحصول علي براءة اختراع في خلال سنة من تاريخ تركه المنشاه الخاصة او العامة، يعتبر كانه قدم في خلال تنفيذ العقد او قيام رابطة العمل او الاستخدام، ويكون لكل من المخترع وصاحب العمل جميع الحقوق المنصوص عليها في المادتين السابقتين تبعا للاحوال.

مادة ١٠- تخول البراءة مالكها دون غيره الحق في استغلال الاختراع بجميع الطرق.

مادة ١١- لا يسري حكم البراءة علي من كان يستغل الاختراع صناعيا او قام بالاعمال اللازمة لاستغلاله بحسن نيه قبل تقديم طلب البراءة، فيكون له حق استغلال الاختراع لحاجات منشاته، دون ان ينتقل هذا الحق مستقلا عن المنشاه ذاتها.

مادة ١٢- مدة براءة الاختراع خمس عشرة سنة – تبدأ من تاريخ طلب البراءة.

ولصاحب البراءة الحق في طلب تجديدها مرة واحدة لمدة لا تتجاوز خمس سنوات، بشرط ان يطلب التجديد في السنة الاخيرة، وان يثبت ان للاختراع اهمية خاصة، وانه لم يجن منه ثمره تتناسب مع جهودة ونفقاته.

والقرار الصادر من ادرة البراءات في شان التجديد قابل للطعن امام اللجنة المنصوص عليها في المادة ٢٢ من هذا القانون ويقدم الطعن بالشروط وفي المواعيد التي تحددها اللائحة التنفيذية، وقرار اللجنة في هذا الشان نهائي.

اما البراءات التي تمنح وفقا لاحكام الفقرة (ب) من المادة الثانية من هذا القانون، فتكون مدتها عشرة سنوات غير قابلة للتجديد.

مادة ١٣- [١] يؤدي عند تقديم طلب براءة الاختراع او طلب التجديد رسم مقداره خمسون جنيها (٥٠ ج).

كما يؤدي رسم سنوي ابتداء من السنة الثانية حتي انتهاء مدة البراءة طبقا للفئات المبينة بالجدول المرفق.

ويجوز بقرار من الوزير المختص زيادة فئات الرسم المحددة بهذا القانون بما لا يجاوز ٥٠% من قيمتها.

مادة ١٤- اذا كان موضوع الاختراع ادخال تعديلات او تحسينات او اضافات علي اختراع سبق ان منحت عنه براءة ، جاز لصاحب هذه البراءة ان يطلب وفقا لاحكام المادتين ١٥ ، ١٦ من هذا القانون براءة اضافية تنتهي مدتها بانتهاء مدة البراءة الاصلية ويؤدي عند تقديم الطلب رسم مقداره خمسة وعشرون جنيها (٢٥ج) [].

واذا الغيت البراءة الاصلية لعدم دفع الرسوم المقررة فان البراءة الاضافية تصبح لاغية. اما اذا الغيت البراءة الاصلية لسبب اخر او ابطلت فان البراءة الاضافية تظل قائمة بعد دفع الرسوم المقررة في الفقرة الثانية من المادة السابقة، وتصبح مستقلة عن البراءة الاصلية ، وتعتبر مدتها من تاريخ هذه البراءة.

مادة ١٤ (مكرر) [٢] – يجوز للجهة المختصة ببراءات الاختراع بالنسبة لطالبي تسجيل الاختراعات من المصريين النظر في اعفائهم من كل او بعض الرسوم المستحقة لتسجيل طلباتهم. ويصدر الوزير المختص القرارات والضوابط المنظمة لذلك.

الفصل الثاني

اجراءات طلب البراءة

مادة ١٥- يقدم طلب البراءة من المخترع او ممن الت الية حقوقه الي ادارة براءات الاختراع ، وفقا للاوضاع والشروط التي تحددها اللائحة التنفيذية.

ولا يجوز ان يتضمن طلب البراءة اكثر من اختراع واحد.

مادة ١٦- يرفق بطلب البراءة وصف تفصيلي للاختراع ، وطريقة استغلاله ويجب ان يشتمل الوصف بطريقة واضحة علي العناصر الجديدة ، التي يطلب صاحب الشان حمايتها ويرفق بالطلب رسم للاختراع عند الاقتضاء وذلك كله بالكيفية التي تحددها اللائحة التنفيذية.

مادة ١٧- يجوز لطالب البراءة ان يقوم باستغلال اختراعه من تاريخ تقديم الطلب.

مادة ١٨- تفحص ادارة براءات الاختراع طلب البراءة ومرفقاته للتحقق مما ياتي:

(١) ان الطلب مقدم وفقا لاحكام المادة ١٥ من هذا القانون.

(٢) ان الوصف والرسم يصوران الاختراع بكيفية تسمح لارباب الصناعة بتنفيذه.

(٣) ان العناصر البتكري التي يطلب صاحب الشان حمايتها واردة في الطلب بطريقة محددة واضحة.

مادة ١٩- لادارة براءة الاختراع ان تكلف الطالب اجراء التعديلات التي تري وجوب ادخالها علي الطلب وفقا لاحكام المادة السابقة، وذلك في ظرف المدة التي تحددها اللائحة التنفيذية، فاذا لم يقم الطالب بهذا اعتبر متنازلا عن طلبه.

وللطالب ان يتظلم من قرار ادارة براءات الاختراع بشان هذه التعديلات امام اللجنة المنصوص عليها في المادة ٢٢ من هذا القانون، وذلك بالاوضاع وفي المواعيد التي تحددها اللائحة التنفيذية.

وقرار اللجنة في هذا الشان نهائي غير قابل للطعن.

مادة ٢٠- اذا توافرت في طلب البراءة الشروط المنصوص عليها في المادة ١٨ من هذا القانون قامت ادارة براءات الاختراع بالاعلان عن الطلب بالطريقة التي تحددها اللائحة التنفيذية.

مادة ٢١- يجوز لكل ذي شان ان يقدم لادارة البراءات في الميعاد الذي تحدده اللائحة التنفيذية اخطارا كتابيا بمعارضته في اصدار البراءة ويجب ان يشتمل هذا الاخطار علي اسباب المعارضة.

مادة ٢٢- تفصل في المعارضة لجنة تشكل بقرار يصدره مجلس الوزراء بناء علي طلب وزير التجارة والصناعة.

وتتكون اللجنة من ثلاثة اعضاء يكون احدهم من قسم الراي في مجلس الدولة وللجنة ان تستعين براي ذوي الخبرة من موظفي الحكومة او غيرهم.

مادة ٢٣- القرار الصادر من اللجنة في المعارضة يجوز الطعن فيه امام محكمة القضاء الاداري بمجلس الدولة في ميعاد ثلاثين يوما من تاريخ اخطار صاحب الشان به وتفصل المحكمة في هذا الطعن علي وجه الاستعجال.

مادة ٢٤- منح البراءة لصاحب الحق فيها يكون بقرار من وزير التجارة والصناعة ، ويشهر هذا القرار بالكيفية التي تعينها اللائحة التنفيذية.

مادة ٢٥- اذا ظهر لادارة براءات الاختراع خاص بشئون الدفاع، او ان له قيمة عسكرية، فعليها ان تطلع وزارة الحربية (١) والبحرية فورا علي طلب البراءة والوثائق الملحقة به.

ولوزير الحربية والبحرية (٢) ان يعارض في اعلان طلب البراءة اذا راي فيه مساسا بشئون الدفاع، وله وللسبب نفسه ان يعارض في نشر او اعلان القرار الصادر بمنح البراءة لصاحب الاختراع، وذلك في ظرف شهر من تاريخ صدور القرار.

ولوزير الحربية والبحرية في ظرف ثلاثة اشهر من تاريخ تقديم طلب البراءة المعارضة في منح البراءة للطالب مقابل شراء الاختراع منه، او الاتفاق معه علي استغلاله.

مادة ٢٦- يجوز لطالب براءة الاختراع او لصاحبها ان يقدم في أي وقت طلبا بتعديل مواصفات الاختراع او رسمه، مع بيان ماهية التعديل واسبابة، بشرط الايؤدي التعديل الي المساس بذاتية الاختراع.

وتتبع في شان هذا الطلب نفس الاجراءات الخاصة بطلب البراءة.

مادة ٢٧- لكل شخص ان يحصل علي صور من طلبات البراءات والمستندات الخاصة بها. وعلي مستخرجات من سجل براءات الاختراع وله كذلك ان يطلع علي الطلبات والمستندات والسجل ، وذلك بالكيفية المبينة في اللائحة التنفيذية.

الفصل الثالث

انتقال ملكية البراءة ورهنها والحجز عليها

مادة ٢٨- ينتقل بالميراث الحق في البراءة ، وجميع الحقوق المترتبة عليها.

وكذلك تنتقل ملكية براءة الاختراع كلها او بعضها، بعوض وبغير عوض، كما يجوز رهنها.

ومع عدم الاخلال باحكام القانون رقم ١١ لسنة ١٩٤٠ الخاص ببيع المحال التجارية ورهنها، لا تنتقل ملكية البراءة، ولا يكون رهنها حجة علي الغير الا من تاريخ التاشير بذلك في سجل البراءات.

ويكون النشر عن انتقال ملكية البراءة ورهنها بالاوضاع التي تقررها اللائحة التنفيذية.

مادة ٢٩- يجوز للدائنين ان يحجزوا علي براءات الاختراع الخاص بمدينيهم، وفقا لما هو مقرر في قانون المرافعات لحجز الاعيان المنقولة او حجز ما للمدين لدي الغير، وتعفي ادارة البراءات من الاحكام باقرار المحجوز لدية بما في ذمته قبل المحجوز عليه.

ويجب علي الدائن ان يعلن الحجز ومحضر مرسي المزاد لادارة البراءات للتاشير بهما في السجل. ولا يحتج بهما قبل الغير الا من تاريخ ذلك التاشير.

وينشر عن الحجز بالكيفية التي تقررها اللائحة التنفيذية.

الفصل الرابع

الترخيص الاجباري باستغلال الاختراعات ونزع ملكيتها للمنفعة العامة

مادة ٣٠- اذا لم يستغل الاختراع في مصر خلال ثلاث سنوات من تاريخ منح البراءة، او عجز صاحبه عن استغلاله استغلالا وافيا بحاجة البلاد وكذلك اذا اوقف استغلال الاختراع مدة سنتين متتاليتين علي الاقل جاز لادارة البراءات ان تمنح رخصة اجبارية باستغلال الاختراع لاي شخص رفض صاحب البراءة التنازل له عن حق الاستغلال او علق تنازله علي شروط مالية باهظة.

ويشترط لمنح الرخصة الاجبارية ان يكن طالبها قادرا علي استغلال الاختراع بصفة جدية ويكون لصاحب البراءة الحق في تعويض مناسب.

وعلي ادارة البراءات ان تعلن صاحب البراءة بصورة المذكور وعليه ان يقدم لها في الميعاد الذي اصدرت الادارة قرار بقبول الطلب او رفضه، ولها ان تعلق القبول علي ما تراه من الشروط وقرار الادارة قابل للطعن امام محكمة القضاء الاداري بمجلس الدولة في ميعاد ثلاثين يوما من تاريخ اخطار صاحب الشان به.

مادة ٣١- اذا رات ادارة البراءات الاختراع برغم فوات المواعيد المنصوص عليها في الفقرة الاولي من المادة السابقة ان عدم استغلال الاختراع يرجع الي اسباب خارجية عن ارادة صاحب البراءة جاز لها ان تمنحه مهلة لا تتجاوز سنتين لاستغلال الاختراع علي الوجه الاكمل.

مادة ٣٢- اذا كان لاستغلال الاختراع اهمية كبري للصناعة القومية وكان هذا الاستغلال يستلزم اختراع اخر سبق منح براءة عنه جاز لادارة البراءات منح مالك الاختراع ترخيصا اجباريا باستغلال الاختراع السابق وذلك اذا رفض مالكة الاتفاق علي الاستغلال بشروط معقولة.

كما يجوز علي عكس ما تقدم ان يمنح مالك الاختراع السابق ترخيصا اجباريا باستغلال الاختراع اللاحق اذا كان لاختراعه اهمية اكبر.

ويراعي في منح التراخيص، وفي تقدير التعويض المستحق لاحد صاحبي الاختراع علي الاخر الشروط والاوضاع المشار اليها في المادة ٣٠ من هذا القانون.

وقرار الادارة في هذا الشان قابل للطعن امام محكمة القضاء الاداري بمجلس الدولة في ميعاد ثلاثين يوما من تاريخ اخطار صاحب الشان.

مادة ٣٣- يجوز بقرار من وزير التجارة والصناعة نزع ملكية الاختراعات لاسباب تتعلق بالمنفعة العامة او بالدفاع الوطني. ويصح ان يكون ذلك شاملا جميع الحقوق المترتبة علي البراءة او علي الطلب المقدم عنها ، كما يصح ان يكون مقصورا علي حق استغلال الاختراع لحاجات الدولة.

وفي هذه الاحوال يكون لصاحب البراءة الحق في تعويض عادل.

ويكون تقدير التعويض بمعرفة المنصوص عليها في المادة ٢٢.

ويكون التظلم من قراراها امام محكمة القضاء الاداري بمجلس الدولة ، وفي ظرف ثلاثين يوما من تاريخ اعلان قرار اللجنة للمتظلم.

الفصل الخامس

انتهاء براءة الاختراع وبطلانها

مادة ٣٤- تنقضي الحقوق المترتبة علي براءة الاختراع في الاحوال الاتية:

(أ) انقضاء مدة الحماية التي تخولها براءة الاختراع وفقا لنص المادة الثانية عشرة من هذا القانون.

(ب)تنازل صاحب براءة الاختراع عنها.

(ت)صدور حكم حائز لقوة الشئ المقضي به ببطلان البراءة.

(ث)عدم دفع الرسوم المستحقة في مدة ستة شهور من تاريخ استحقاقها.

ويعلن عن البراءات المنتهية في الاحوال السابقة بالكيفية التي تعينها اللائحة التنفيذية.

مادة ٣٥- لادارة براءات الاختراع ولكل ذي شان ان يطلب الي محكمة القضاء الاداري بمجلس الدولة الحكم بابطال البراءات التي تكون قد منحت مخالفة لاحكام المادتين ٢و٣ من هذا القانون وتقوم الادارة المذكورة بالغاء هذه البراءات متي تقدم لها حكم بذلك حائز لقوة الشئ المقضي به.

ويجوز للمحكمة ان تحكم ، بناء علي طلب براءات الاختراع او بناء علي طلب ذي الشان ، باضافة اي بيان لسجل قد اغفل تدوينة به او بتعديل اي بيان وارد فيه غير مطابق للحقيقة او بحذف اي بيان دون به بغير وجه حق.

مادة ٣٦- اذا لم يستغل الاختراع في مصر في السنتين التاليتين لمنح رخصة اجبارية به، جاز لكل ذي شان ان يطلب الي ادراة براءات الاختراع الغاء البراءة الممنوحة عنه.

الباب الثاني
الرسوم والنماذج الصناعية

مادة ٣٧- فيما يتعلق بتطبيق هذا القانون يعتبر رسما او نموذجا صناعيا كل ترتيب للخطوط او كل شكل جسم بالوان او بغير الوان، لاستخدامه في الانتاج الصناعي بوسيلة الية او يدوية او كيميائية.

مادة ٣٨- يعد بوزارة التجارة والصناعة سجل يسمي "سجل الرسوم والنماذج الصناعية" تسجل فيه الرسوم والنماذج الصناعية وجميع البيانات المتعلقة بها وفقا لاحكام هذا القانون والقرارات التي تصدر تنفيذا له.

مادة ٣٩- يقدم طلب تسجيل الرسم او النموذج الي ادارة الرسوم والنماذج الصناعية بالاوضاع والشروط المنصوص عليها في اللائحة التنفيذية لهذا القانون.

ويجوز ان يشتمل الطلب علي عدد من الرسوم او النماذج لا يتجاوز الخمسين بشرط ان تكون في مجموعها وحدة متجانسة.

مادة ٤٠- لا يجوز رفض طلب التسجيل الا لعدم استيفائة الاوضاع والشروط المشار اليها في المادة السابقة.

ويجوز لطالب التسجيل ان يتظلم من قرار ادارة الرسوم والنماذج الصناعية امام اللجنة المنصوص عليها في المادة ٢٦ ، كما يجوز له التظلم من قرار هذه اللجنة امام محكمة القضاء الاداري بمجلس الدولة ، وهذا وذلك في ظرف ثلاثين يوما من تاريخ اعلانه بقرار الادارة او اللجنة.

مادة ٤١- تعطي ادارة الرسوم والنماذج الطالب بمجرد التسجيل شهادة تشتمل علي البيانات الاتية:

أولا- الرقم المتتابع للطلب وتاريخه.

ثانيا- عدد الرسوم والنماذج التي يشتمل عليها الطلب وبيان المنتجات الصناعية المخصصة لها.

ثالثا- اسم المالك ولقبه وجنسيته ومحل اقامته.

وتبدا اثار التسجيل من تاريخ تقديم الطلب اذا كان مستوفيا للاشتراطات القانونية.

يعلن التسجيل وفقا للاوضاع التي تقررها اللائحة التنفيذية لهذا القانون.

مادة ٤٢- لكل شخص ان يطلب مستخرجات او صورا من السجل.

مادة ٤٣- لايكون نقل ملكية الرسم او النموذج حجة علي الغير الا بعد التاشير به في السجل ، ونشرة بالكيفية التي تقررها اللائحة التنفيذية.

مادة ٤٤- مدة الحماية القانونية المترتبة علي تسجيل الرسم او النموذج خمس سنوات تبدا من تاريخ طلب التسجيل.

ويمكن ان تستمر الحماية مدتين جديدتين علي التوالي اذا قدم مالك الرسم او النموذج طلبا بالتجديد في خلال السنة الاخيرة من كل مدة وذلك بالكيفية التي تبينها اللائحة التنفيذية لهذا القانون.

وتقوم ادارة الرسوم والنماذج الصناعية في خلال الشهر التالي لانتهاء مدة الحماية باخطار المالك كتابة بانتهاء المدة فاذا انقضت الثلاثة الاشهر التالية لتاريخ انتهاء مدة الحماية دون ان يقدم المالك طلب التجديد ، قامت الادارة من تلقاء نفسها بشطب التسجيل.

مادة ٤٥- يدفع عند تقديم طلب تسجيل الرسم او النموذج وكذلك عند تقديم طلب التجديد رسم قدره مائتان وخمسون قرشا.

ولا يرد هذا الرسم باية حال.

مادة ٤٦(١)- لكل ذي شان ان يطلب في محكمة القضاء الاداري شطب تسجيل الرسم او النموذج اذا لم يكن جديدا وقت التسجيل او اذا تم التسجيل باسم شخص غير المالك الحقيق للرسم او النموذج.

وتقوم ادارة الرسوم والنماذج الصناعية بهذا الشطب متي تقدم لها حكم بذلك حائز لقوة الشئ المقضي به.

مادة ٤٧- شطب التسجيل او تجديدة يجب النشر عنه وفقا للاوضاع التي تقررها اللائحة التنفيذية.

مطابع الدار الهندسية/القاهرة
تليفون/فاكس : (٢٠٢) ٥٤٠٢٥٩٨



أ.د. زيدان هندي عبدالحميد

- بكالوريوس العلوم الزراعية "حشرات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٣ .
- ماجستير العلوم الزراعية "كيمياء مبيدات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٦ .
- دكتوراه فلسفة العلوم الزراعية "مبيدات الآفات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٩ .
- مدرس في علوم وقاية النبات ١٩٦٩ - ١٩٧٤ بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- أستاذ مساعد في علوم وقاية النبات ١٩٧٤ - ١٩٧٩ بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- أستاذ في علوم وقاية النبات ١٩٧٩ وحتى الآن بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- وكيل كلية الزراعة - جامعة عين شمس لشئون الدراسات العليا ١٩٩٢ - ١٩٩٨ .
- مستشار علمي لشركة سوميتومو كيميكل اليابانية للمبيدات منذ ١٩٧٨ وحتى الآن في مصر والدول العربية .
- المشاركة في معظم المؤتمرات المحلية والعالمية في مجالات وقاية النبات - كيمياء المبيدات - المكافحة المتكاملة للآفات - المشاكل الخاصة بالتلوث البيئي .
- المشاركة في العديد من الدورات الخاصة بالتوعية بمخاطر المبيدات والملوثات البيئية الأخرى في مصر والدول العربية الأخرى .
- الأشتراك في المشروعات القومية الخاصة بالمكافحة المستنيرة للآفات والتلوث البيئي والمكافحة الحيوية للآفات .
- عضو في العديد من الجمعيات العلمية في مجالات وقاية النبات والبيولوجية الجزيئية وكيمياء المبيدات والتوكسيكولوجي والمبيدات والتلوث البيئي .

بعض مما نشر لـ أ.د. زيدان هندي :

(١) الاتجاهات الحديثة المبيدات ومكافحة الحشرات ٢ج . ١٩٩٥
(٢) الآفات الحشرية والحيوانية . ١٩٩٥
(٣) الملوثات الكيميائية والبيئية . ١٩٩٦
(٤) التسمم الغذائي والملوثات الكيماوية . ١٩٩٩
(٥) أساسيات وطرق تحليل مبيدات الآفات . ١٩٩٩
(٦) انقلاب الجنس وفقد المناعة بين المبيدات والهرمونات . ١٩٩٩
(٧) السمية البيئية والتفاعلات الحيوية للكيمائيات والمبيدات . ٢٠٠٠
(٨) المكافحة المستنيرة للأمراض النباتية . ٢٠٠٠
(٩) فساد الأرض وتدمير الإنسان . ٢٠٠٠
(١٠) هموم الإنسان والبيئة .
(١١) الأمراض الفطرية ومكافحة الأمراض النباتية .
(١٢) الموارد المائية والاتساخ بالمبيدات .
(١٣) ترشيد المبيدات في مكافحة الآفات .
(١٤) التكنولوجيا الحيوية والجزيئية في مجابهة الآفات الزراعية والأجهادات البيئية
(١٥) مخاطر المبيدات على الصحة العامة والبيئة .
(١٦) السموم النباتية ومكافحة الآفات .
(١٧) نسخ وتقليد مبيدات الآفات (القبول - الرفض - التشريع) .
(١٨) وبائية التعرض المزمن للمبيدات بين الصحة العامة والبيئة .
(١٩) مستحضرات وتطبيقات المبيدات بين القديم والحديث .
(٢٠) بكتيريا باسيلليس ثورينجينسيز رائدة المبيدات الحيوية .
(٢١) الإدارة المتكاملة لمكافحة آفات نخيل التمر . ٢٠٠٤